

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz

Das Plasma - Lecithin - Cholesterin - Acyltransferase System bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Behzad Abrar
aus Iran

1973

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz

Das Plasma - Lecithin - Cholesterin - Acyltransferase System bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Behzad Abrar
aus Iran**

Referent: Professor Dr. H. Schleusener

Korreferent: Professor Dr. K. Borner

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27.8.1973



Die vorliegende Arbeit wurde von November 1969 bis Januar 1973 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz durchgeführt.

Herrn Professor Dr. med. H. Schleusener und Herrn Dr. med. F. Adlkofer danke ich für die vielseitige Förderung und für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, deren Grundlagen von Herrn Dr. med. F. Adlkofer im Max-Planck-Institut für Biochemie in München erarbeitet wurden.

Der Firma Behringwerke AG (Marburg) danke ich für die großzügige Überlassung der Partigen-Immundiffusionsplatten.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550808_0003

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung und Problemstellung	1
Methoden	6
Hauptteil und Ergebnisse	
A. Die Aktivität des LCAT-Systems im Plasma von Patienten mit hämatologischen Systemer- krankungen	19
B. Lecithinabbau, Lysolecithinfreisetzung und Hemmung der BKS und ihre Bedeutung bei der Beurteilung der Aktivität des LCAT- Systems	47
C. Lecithinabbau, Lysolecithinfreisetzung und Hemmung der BKS und ihre Beziehung zur Lecithin- und Albuminkonzentration	66
D. Aktivität des LCAT-Systems bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen und zusätzlicher Leberschädigung	73
Besprechung	84
Zusammenfassung	89
Literaturverzeichnis	91

Das Plasma-Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase System
bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen

Die Bildung von Plasmacholesterinestern wird durch die Plasma-Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) katalysiert. Das Enzym überträgt Fettsäuren von der C₂-Position des an Lipoprotein gebundenen Lecithin auf unverestertes Cholesterin (2, 3, 34). Bei der Reaktion entsteht zusätzlich Lysolecithin, das in einem nachfolgenden Prozeß weiter abgebaut wird (35, 36).

Die Isolierung der LCAT ist bis jetzt nicht gelungen. Eine Anreicherung durch Ammoniumsulfatfällung und einige chromatographische Verfahren ist möglich. Die Trennung des Enzyms von der α_1 -Lipoproteinfraction durch Ultrazentrifugation bei erhöhter Dichte führt zu einem starken Verlust an enzymatischer Aktivität (38, 5, 3), so daß ein Komplex aus Enzym und α_1 -Lipoprotein nicht ausgeschlossen werden kann. Dafür sprechen auch die Befunde von GJONE et al., die bei Patienten mit einem genetisch bedingten Mangel an LCAT feststellten, daß in der Lipoproteinelektrophorese die α_1 - und prä- β -Banden fehlen.

Die LCAT besitzt folgende Eigenschaften: Ihr Molekulargewicht liegt zwischen dem des Albumin (69000) und dem

des Coeruloplasmin (160000) (5). Elektrophoretisch wandert sie mit den α_1 -Globulinen (3, 5). Das p_H -Optimum liegt im schwach alkalischen Bereich (28, 5). Durch 10-minütiges Erhitzen auf $57^\circ C$ wird sie inaktiviert (28, 5). Die SH-Gruppenblocker p-Hydroxymercuribenzoat und Jodacetamid hemmen ihre Aktivität, so daß den SH-Gruppen bei der Wirkung eine wesentliche Bedeutung zuerkannt werden muß (5, 2). Nach GLOMSET und KAPLAN ist die Aktivität der LCAT im Serum mehrfach höher als in irgendeinem anderen Gewebe (4). Mit großer Wahrscheinlichkeit wird sie in der Leber synthetisiert und in das Blut sezerniert. Folgende Beobachtungen sprechen dafür:

1. Bei akuten und chronischen Lebererkrankungen ist die enzymatische Aktivität vermindert (8, 9, 10, 52, 58, 59). Der Cholesterinestersturz, der als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten ist (16, 61, 62), ist Ausdruck dieser herabgesetzten Aktivität.
2. Bei der experimentell im Tierversuch mit Galaktosamin, Tetrachlorkohlenstoff oder Äthionin ausgelösten Hepatitis sinkt die enzymatische Aktivität auf weniger als 10 % der Norm ab, während die Transaminasen im Serum infolge des Leberzelluntergangs ansteigen (7, 40, 41, 63).

3. Nach Eviszeration oder partieller Hepatektomie bei Ratten ist die Cholesterinesterfraktion im Serum als Ausdruck der eingeschränkten enzymatischen Aktivität erniedrigt (39, 9).
4. Nach Perfusion der isolierten Rattenleber ist im Perfusat enzymatische Aktivität nachweisbar (46).

Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität des LCAT-Systems eignen sich mehrere Methoden, deren Aufwendigkeit und Genauigkeit unterschiedlich sind.

1. Serum/Plasma wird mit radioaktiv markiertem und lipoproteingebundenem Cholesterin mehrere Stunden bei 37° C inkubiert. Das veresterte ³H- oder ¹⁴C-Cholesterin wird nach Extraktion der Lipide aus dem Plasma und dünnschichtchromatographischer Auftrennung bestimmt (28, 7). Die Konzentration des veresterten Cholesterin im inkubierten Plasma ist abhängig von der enzymatischen Aktivität.
2. Serum/Plasma wird bei 37° C mehrere Stunden inkubiert. Lecithin und Lysolecithin werden nach Extraktion der Lipide aus dem inkubierten Serum/Plasma und der nicht inkubierten Kontrolle und nach

dünnschichtchromatographischer Auftrennung quantitativ bestimmt. Lecithinabbau und Lysolecithin-freisetzung sind abhängig von der enzymatischen Aktivität. Der Lecithinabbau entspricht der Zunahme des veresterten Cholesterin (2, 3). Mengemäßig wird mehr Lecithin abgebaut als freigesetztes Lysolecithin nachgewiesen werden kann, da Lysolecithin während der Inkubation durch Hydrolasen weiter gespalten wird (35, 36, 38).

3. Serum/Plasma wird 4 bis 5 Stunden bei 37° C inkubiert. Das freigesetzte Lysolecithin bindet sich an Rezeptoren des Albumin und der Erythrozyten (22, 23). Die Erythrozyten verändern in Abhängigkeit von der Lysolecithinkonzentration die Form und verlieren damit die Fähigkeit, in Anwesenheit von senkungsaktiven Proteinen - wie Fibrinogen, Haptoglobin, Coeruloplasmin und 19-S-Makroglobulin (24, 25, 26) - oder unphysiologischen hochmolekularen Substanzen - wie Dextran (26) - Erythrozytenagglomerate zu bilden. Diese bilden die Voraussetzung der beschleunigten BKS. Die durch Lysolecithin bedingte Hemmung der beschleunigten BKS ist abhängig von der enzymatischen Aktivität. Die Wertigkeit des Senkungstestes ist jedoch eingeschränkt, da er durch Plasmaproteine unterschiedlich stark beeinflusst wird.

In der vorliegenden Arbeit wird die Aktivität des LCAT-Systems im Plasma von Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen untersucht. Zum Nachweis der Aktivität werden der Lecithinabbau, die Lysolecithinfreisetzung und die Hemmung der beschleunigten Blutkörperchensenkung nach mehrstündiger Inkubation bestimmt. Die erhaltenen Ergebnisse werden untereinander und mit denen eines Normalkollektivs verglichen. Die Aussagekraft wird unter Berücksichtigung der angewandten Testmethoden geprüft.

M e t h o d e n

1. Herkunft der Substanzen und Geräte

Substanzen

Alkohol abs.:	Merck	972 (Darmstadt)
Ammoniummolybdat z.A.:	Merck	1182 (Darmstadt)
Ammoniumsulfat:	Merck	1116 (Darmstadt)
1-Amino-2-hydroxynaphtalinsulfonsäure:	Merck	86 08227
Calciumchlorid:	Merck	2083 (Darmstadt)
Chloroform z.A.:	Merck	2499 (Darmstadt)
Dinatriumphenylphosphat:	Merck	3108 (Darmstadt)
Essigsäureanhydrid z.A.:	Merck	42 (Darmstadt)
Harnstoff z.A.:	Merck	8487 (Darmstadt)
Kaliumjodid z.A.:	Merck	5051 (Darmstadt)
Kalium-Natrium-Tartrat z.A.	Merck	8087 (Darmstadt)
Kieselgel NHR:	Macherey Nagel u. Co	(Düren)
Methanol z.A.:	Merck	32213 (Darmstadt)
Natriumbisulfat:	Merck	6528 (Darmstadt)
Natriumhyposulfit:	Merck	4646 (Darmstadt)
Natriumsulfit:	Merck	6657 (Darmstadt)
Partigenplatten:	Behringwerke AG	(Marburg)
Perchlorsäure 70 %:	Merck	519 (Darmstadt)
Standardserum:	Behringwerke AG	(Marburg)
Test-Thrombin:	Behringwerke AG	(Marburg)

Geräte

Alu-Thermo-Block:	Gebr. Leibisch (Brackwede)
Extinktionsschreiber:	Zeiss (Marburg)
Gefriertrockner:	Leybold (Köln)
Rotationsverdampfer "Rotavapor R":	Büchi (Schweiz)
Spektralphotometer DK-2A:	Beckman (München)
Servallzentrifuge RC ₂ -B:	Superspeed (Heidelberg)
Zentrifuge:	Stock (Marburg)

2. Reinigung der Glaswaren

Die Glaswaren wurden nach der Reinigung mit Pril 12 Stunden gewässert. Anschließend wurden sie zweimal mit Aqua bidest. gespült und bei 200° C getrocknet.

Die Glasröhrchen, die zur Phosphorbestimmung verwendet wurden, wurden vor der Wässerung zusätzlich 12 Stunden in Chromschwefelsäure aufbewahrt.

Die Glasplatten für die Dünnschichtchromatographie wurden nach der Reinigung in gesättigter Natriumkarbonatlösung aufbewahrt. Vor Versuchsbeginn wurden sie gewässert, mit Aqua bidest. gespült und luftgetrocknet.

3. Blutentnahme

Venöses Citratblut (Blut : 3,8 %ige Natriumcitratlösung = 4 : 1) wurde mit 20 ml Einmalspritzen abgenommen und sofort im Kühlschrank bis zur Weiterverarbeitung (längstens 30 min.) aufbewahrt.

4. Gewinnung von Erythrozyten

Das Citratblut wurde 10 min. bei 2000 U/min. zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde von den Erythrozyten abgetrennt. Die Erythrozyten wurden mit einer 0,9 %igen Kochsalzlösung in einem Volumenverhältnis 1 : aufgeschwemmt und erneut zentrifugiert. Um alle Plasmareste zu entfernen, wurde die Waschung noch zweimal wiederholt. Die Erythrozyten wurden bis zur Verwendung in aufgeschwemmtem Zustand bei 4° C aufbewahrt.

5. Inkubation

Das Plasma wurde bei 37° C in einem Brutschrank inkubiert. Die Inkubationsdauer für den Senkungstest betrug 5 Stunden und die Bestimmung des Lecithinabbaues und Lysolecithinfreisetzung 20 Stunden.

6. Bestimmung der Aktivität des LCAT-Systems

a) mit dem Senkungstest

Prinzip: Die BKS von zwei genormten Senkungsansätzen (Plasma: Erythrozytensuspension = 2 : 1) (43, 53) wird miteinander verglichen, wobei der erste Ansatz bei 4° C aufbewahrtes und der zweite Ansatz bei 37° C 5 Stunden inkubiertes Plasma vom selben Patienten enthalten. Die durch die Inkubation verursachte Hemmung der BKS wird auf die Lysolecithinfreisetzung zurückgeführt, welche wiederum als Ausdruck der Aktivität des LCAT-Systems angesehen werden kann.

Ausführung: Von einem Patienten wurden zwei Senkungsansätze hergestellt, wobei der erste bei 4° C aufbewahrtes und der zweite bei 37° C inkubiertes Plasma enthielt. Diese Ansätze wurden in den üblichen Westergrenpipetten bei Raumtemperatur aufgezogen. Die Senkung wurde nach zwei Stunden abgelesen. Die Hemmung der BKS im Ansatz des wärmebehandelten Plasma wurde nach folgender Formel bestimmt:

$$H = 100 - \frac{A \times 100}{B}$$

wobei

H = Hemmung der BKS in %

A = Senkungswert des Ansatzes mit dem wärmebe-

handelten Plasma in mm.

B = Senkungswert des Ansatzes mit dem bei 4° C
aufbewahrten Plasma in mm.

Von den pathologischen Seren wurden nur diejenigen
verwendet, die eine Mindestsenkung von 30 mm/2 h
aufwiesen.

b) durch den direkten Nachweis des Lecithinabbaus
und der Lysolecithinfreisetzung

Prinzip: Die Lipidextrakte aus dem bei 4° C auf-
bewahrten und dem bei 37° C 20 Stunden inkubierten
Plasma eines Patienten werden dünn-schichtchromato-
graphisch aufgetrennt. Die beiden Phospholipide
Lecithin und Lysolecithin werden nach Veraschung
mittels Phosphorbestimmung quantitativ bestimmt
(30, 47). Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung
im inkubierten Plasma werden in Beziehung zur Akti-
vität des LCAT-Systems gesetzt.

Extraktion: Die Trockensubstanz aus jeweils 1 ml
Plasma wurde mit 5 ml Chloroform und 5 ml Metha-
nol versetzt und 10 min. im Wasserbad bei 30° C
gehalten. Nach Zugabe von weiteren 5 ml Chloroform
wurden die Lösungsmittel mit dem Lipidextrakt in
ein Schliffzentrifugenglas filtriert. Mit 10 ml

Chloroform - Methanol ($V : V = 2 : 1$) wurde nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in 5 ml Chloroform gelöst und nach Zugabe von 5 ml Petroläther 5 min. bei 3000 U/min. zentrifugiert. Der Überstand wurde in ein Spitzkölbchen dekantiert. Der Bodensatz wurde mit 5 ml Chloroform - Petroläther ($V : V = 1 : 1$) gewaschen. Nach erneuter Zentrifugation wurden die Überstände, die die Phospholipide enthielten, vereinigt und im Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in 0,5 ml oder 1 ml Chloroform gelöst.

Dünnschichtchromatographie: 60 g phosphorfreies Kieselgel NHR wurden mit 120 ml Aqua bidest. aufgeschwemmt und auf 5 Dünnschichtplatten in einer Schichtdicke von 0,35 mm ausgestrichen. Die Platten wurden im Trockenschrank in senkrechter Stellung getrocknet und anschließend bei Raumtemperatur aufbewahrt. Vor Gebrauch wurden sie bei 110°C 30 min. aktiviert. Nach der Abkühlung wurden 0,1 ml des vorbereiteten Lipidextraktes 15 mm oberhalb des unteren Randes der Platten strichförmig aufgetragen. Zur Auftrennung der Lipide wurden die Platten senkrecht in die vorbereitete Trennkammer gestellt, die als Lauf-

mittel 100 ml eines Gemisches aus Chloroform, Methanol und Aqua bidest. (65 : 25 : 3) enthielt. Der Lauf war beendet, wenn die Front des Laufmittels eine Höhe von 16 cm erreicht hatte. Die Platten wurden an der Luft getrocknet und anschließend mit Joddampf angefärbt. Die Lecithin- und Lysolecithinbanden wurden durch den RF-Wert und Vergleichssubstanzen bestimmt.

Phosphorbestimmung: Die lecithin- und lysolecithinhaltigen Banden wurden in phosphorfreie Schliffzentrifugenröhrchen gebracht, die 0,4 ml einer 70 %igen Perchlorsäure enthielten. Anschließend wurden weitere 0,3 ml Perchlorsäure zugesetzt. Die Veraschung erfolgte in einem Aluminiumblock bei 180° bis 190° C während 30 Minuten. Um Vergleichswerte zu erhalten, wurden 16,407 ug Dinatriumphenylphosphat in 0,5 ml H₂O (= 2 ug P) gelöst und der Dünnschichtplatte entnommenes Kieselgel (Leerwert) in gleicher Weise behandelt. Nach dem Abkühlen wurden 4,6 ml einer 0,22 %igen Ammoniummolybdat und 0,2 ml Fiske-SubbaRow Reagenz in die Röhrchen gegeben. Diese wurden kräftig geschüttelt und zur Farbentwicklung 10 min. in ein kochendes Wasserbad gestellt. Anschließend wurden sie in noch heißem Zustand 3 min. mit 3000 U/min. zentrifugiert. Die Überstände wurden im Spektralphoto-

meter bei 830 nm gegen den Leerwert gemessen.

Der Phosphorgehalt der Proben wurde nach folgender Formel bestimmt:

$$P_t = \frac{E_t \cdot 2}{E_k}$$

Hierbei bedeuten:

P_t = Phosphorgehalt der Testlösung in μg

E_t = Extinktion der Testlösung

E_k = Extinktion der Kontrollösung

Der Phosphorgehalt des Lecithin (MG 794,16) wurde mit 3,9 % und der des Lysolecithin (MG 519,71) mit 5,96 % angenommen.

Die Berechnung der Konzentration von Lecithin (L) und Lysolecithin (LL) erfolgte nach folgender Formel:

$$K_L = \frac{P_t \cdot 10^6}{3,9 \cdot 794} = P_t \cdot 323 \quad K_{LL} = \frac{P_t \cdot 10^6}{5,9 \cdot 520} = P_t \cdot 652$$

Hierbei bedeuten:

K_L = Konzentration von Lecithin in $\mu\text{Mol/l}$

K_{LL} = Konzentration von Lysolecithin in $\mu\text{Mol/l}$

P_t = Phosphorgehalt der Testlösung

Herstellung des Fiske-SubbaRow-Reagenz (32):

In einem Erlenmeyerkolben wurden 6,85 g Natriumbisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) oder 7,5 g Natriumhyposulfit (Na_2HSO_3) in 50 ml Aqua bidest. gelöst. Nach Zugabe von 0,125 g 1-Amino-2-naphtol-4-sulfonsäure wurde kräftig geschüttelt. Anschließend wurde unter Schütteln tropfenweise eine frisch bereitete 30 % Natriumsulfit-Lösung zugesetzt, bis der Niederschlag verschwunden war. Die Lösung wurde in einer dunklen Flasche längstens 14 Tage aufbewahrt.

7. Fibrinogenbestimmung (33):

Prinzip: Durch Zusatz von Thrombin wird aus Citratplasma das Fibrinogen ausgefällt. Das Koagulum wird isoliert und in Harnstoff-Thymol gelöst. Das Protein wird mit der Biuret-Methode bestimmt.

Ausführung: Das Citratblut wurde 10 min. bei 3000 U/min. zentrifugiert. In ein Servall-Zentrifugenröhrchen wurden 0,5 ml Plasma, 4,5 ml 0,9 %ige Kochsalzlösung, 0,1 ml Testthrombin und 0,5 ml n/40 CaCl_2 pipettiert. Das Gemisch wurde 30 min. bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Anschließend wurde in der Servall-Zentrifuge bei 18000 U/min. 10 min. zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen. Der Fibrinniederschlag im Röhrchen wurde

mit 0,9 %iger Kochsalzlösung gewaschen und 10 min. bei 3000 U/min. zentrifugiert. Der Vorgang wurde zweimal wiederholt. Der Überstand wurde verworfen. Nach Zugabe von 2,5 ml Harnstoff-Thymol-Reagenz und 2,5 ml Biuretreagenz wurden die Zentrifugenröhrchen 60 min. im Wasserbad bei 56° C unter dem Abzug geschüttelt. Nachdem sich das Fibrinkoagel gelöst hatte, wurde die Extinktion bei 546 nm gegen den Leerwert (2,5 ml Harnstoff-Thymol-Reagenz und 2,5 ml Biuret-Reagenz) im Eppendorffphotometer gemessen. Die Fibrinogenkonzentration wurde an einer zuvor hergestellten Eichkurve in g/l abgelesen.

Reagenzien:

1. Test-Thrombin: 60NiH Einheiten Testthrombin wurden in 1 ml Aqua bidest. gelöst.
2. Harnstoff-Thymol-Reagenz: 300 g Harnstoff und 1 g Thymol wurden mit Aqua dest. auf 1000 ml aufgefüllt.
3. Biuret-Reagenz: 40 g Kaliumnatriumtartrat und 15 g Kupfersulfat ($\text{Cu SO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) wurden in 200 ml NaOH gelöst. 25 g Kaliumjodid wurden zugesetzt. Die Lösung wurde mit 0,2 n NaOH auf 500 ml aufgefüllt. Das fertige Reagenz wurde in

einer Kunststoff-Flasche vor Licht geschützt aufbewahrt.

8. Quantitative Bestimmung der Plasmaproteine mit Immundiffusionsplatten

Die quantitative Bestimmung der Plasmaproteine Fibrinogen, Haptoglobin und Coeruloplasmin wurde mit Immundiffusionsplatten nach dem von MANCINI et al. (48) beschriebenen Verfahren der einfachen radialen Immundiffusion durchgeführt.

Prinzip: Aus einer Agar-Platte, die spezifische Antiseren gegen die einzelnen Serumproteine enthält, werden Löcher ausgestanzt, die zur Aufnahme der zu untersuchenden Patientenseren dienen. Wenn die Seren in die antikörperhaltige Schicht diffundieren, entsteht um das Stanzloch durch eine Antigen-Antikörperreaktion ein Präzipitationsring. Der Durchmesser des Präzipitationsringes bzw. das Quadrat des Radius verhält sich proportional zur Antigenkonzentration.

Ausführung: Zur Herstellung der Eichkurven wurden Standardseren der Behringwerke AG mit bekanntem Proteingehalt verwendet, aus denen vier verschiedene Verdünnungen hergestellt wurden. Davon wurden jeweils 2 µl in

die ausgestanzten Löcher der Partigenplatten gegeben. Nach 48 Stunden wurden die Durchmesser der Präzipitationsringe gemessen. Das Quadrat des Radius (mm^2) wurde auf der Ordinate, die Antigenkonzentration auf der Abzisse aufgetragen.

Von den Serumproben wurden Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 3 und 1 : 6 hergestellt. Davon wurden ebenfalls 2 μl auf die Partigenplatten aufgetragen.

Nach Berechnung der Quadrate des Radius wurden die Proteinkonzentrationen an der Eichkurve abgelesen. Die ermittelten Werte wurden mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert. Da zwei verschiedene Verdünnungen verwendet worden waren, entsprachen die erhaltenen Werte Doppelbestimmungen.

9. Sonstige laborchemische Befunde:

Die Bestimmung des Serumeiweiß, der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT), der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT), der alkalischen Phosphatase (alk.Ph.), des Gesamtbilirubin (Bili) und der Bromsulphophthalein-Retention (BST) und die Serumeiweißelektrophorese wurde im klinischen Zentrallabor nach den üblichen Methoden durchgeführt.

10. Statistik:

Zur Signifikanzberechnung wurde der Wilcoxon-Test für 2 Stichproben verwendet. $\alpha < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Zur Prüfung der Abhängigkeit verschiedener Parameter wurden der Korrelationskoeffizient (r) und der Regressionsgrad (y) berechnet. $2\alpha < 0,001$ wurde als signifikant angesehen. Zur Berechnung wurden die Wissenschaftlichen Tabellen der Documenta Geigy (66) verwendet.

A. Die Aktivität des LCAT-Systems im Plasma von
Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen

Bei 64 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen, die nach umfangreicher klinisch-hämatologischer Diagnostik aus den hämatologischen Abteilungen des Klinikum Steglitz und Klinikum Westend ausgewählt worden waren, wurde die Aktivität des LCAT-Systems im Plasma untersucht (Methode 6 a und 6 b). Das Patientenkollektiv umfaßt folgende Erkrankungen:

	D i a g n o s e	Zahl der Patienten	Durchschnitts- alter
I	Morbus Hodgkin (in verschiedenen Stadien)	24	39
II	Chronische lymphatische Leukämie	16	52
III	Akute myeloische Leukämie	4	46
IV	Chronische myeloische Leukämie	2	35
V	Plasmozytom	10	56
VI	Morbus Waldenström	4	63
VII	Osteomyelosklerose	4	58

Um die bei der Untersuchung der Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen erhaltenen Befunde beurteilen zu können, wurden zusätzlich bei 20 gesunden Versuchspersonen der Lecithinabbau und die Lysolecithinfreisetzung bestimmt (Methode 6 b).

In dem Normalkollektiv war die jüngste Versuchsperson 20 Jahre und die älteste 35 Jahre alt (Durchschnittsalter 27 Jahre).

Wie die Tabelle 1 a zeigt, ergibt sich im wesentlichen folgendes:

1. Die Konzentration von Lecithin fällt von durchschnittlich 1120 $\mu\text{Mol/l}$ im Verlauf der 20-stündigen Inkubation auf durchschnittlich 804 $\mu\text{Mol/l}$ ab, so daß durchschnittlich 416 μMol oder 34,1 % Lecithin abgebaut werden.
2. Die Konzentration von Lysolecithin steigt von durchschnittlich 206 $\mu\text{Mol/l}$ im Verlauf der 20-stündigen Inkubation auf durchschnittlich 443 $\mu\text{Mol/l}$ an, so daß durchschnittlich 238 $\mu\text{Mol/l}$ Lysolecithin freigesetzt werden. Die Lysolecithinkonzentration nimmt also durchschnittlich um 119 % zu.
3. Die molare Abnahme von Lecithin entspricht nicht der molaren Zunahme von Lysolecithin. Im Durch-

schnitt werden lediglich 60 % des abgebauten Lecithin in Lysolecithin umgewandelt.

Im Gegensatz zur Bestimmung des Lecithinabbaues und der Lysolecithinfreisetzung läßt sich der Senkungstest bei gesunden Individuen ohne Zugabe von unphysiologischen, hochmolekularen Substanzen (z.B. Dextran), die eine Erythrozytenagglomeration verursachen können, nicht durchführen (26). Es können jedoch auch bei Gesunden Faktoren quantitativ nachgewiesen werden, die den Senkungstest beeinflussen, wenn sie von normalen Konzentrationen abweichen. Albumin bindet Lysolecithin und entzieht es damit der Reaktion mit der Erythrozytenoberfläche (45). Das bedeutet, daß z. B. bei gleicher Lysolecithinkonzentration die Hemmung der BKS stärker ausgeprägt ist, wenn die Albuminkonzentration vermindert ist. Fibrinogen, Haptoglobin und Coeruloplasmin sind als Agglomerine (24, 25, 26) Faktoren, die in Abhängigkeit von ihrer Konzentration auch eine durch Lysolecithin gehemmte BKS wieder beschleunigen können (6).

Um den Einfluß der genannten Faktoren - Albumin und Agglomerine - auf den Senkungstest bei den Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen zu untersuchen, wurde bei allen Patienten und

bei den Normalpersonen die Konzentration von Albumin, Fibrinogen, Haptoglobin und Coeruloplasmin bestimmt und miteinander verglichen. Tabelle 1 b zeigt, daß bei gesunden Individuen

	<u>durchschnittlich</u>
1. die Plasmaproteinkonzentration	78 g/l,
2. die Albuminkonzentration	51 g/l,
3. die Fibrinogenkonzentration	2,9 g/l,
4. die Haptoglobinkonzentration	1,3 g/l und
5. die Coeruloplasminkonzentration	0,3 g/l

betragen.

Normal- personen	L E C I T H I N (L)			L Y S O L E C I T H I N (LL)				Hemmung der BKS %
	vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	nach In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Abbau $\mu\text{Mol/l}$ %	vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	nach In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Freisetzung $\mu\text{Mol/l}$ %	Umwandlung von L in LL %	
1	1140	770	370 32,5	250	480	230 92,0	62,2	-
2	1240	720	520 41,9	220	510	290 131,8	55,8	-
3	1140	660	480 42,1	180	430	250 138,9	52,1	-
4	1390	900	490 35,3	210	460	250 119,0	51,0	-
5	1230	650	580 47,2	240	430	190 79,2	32,8	-
6	1200	820	380 31,7	280	450	170 60,7	44,7	-
7	1060	730	330 31,1	240	510	270 112,5	81,1	-
8	920	600	320 34,8	220	370	150 68,2	46,9	-
9	1100	840	260 23,6	190	430	240 126,3	92,3	-
10	1110	830	280 25,2	210	470	260 123,8	92,9	-
11	1100	790	310 28,2	190	410	220 115,8	71,0	-
12	1590	1200	390 24,5	210	470	260 123,8	66,7	-
13	1100	690	410 37,3	190	410	220 115,8	53,7	-
14	1530	1030	500 32,7	220	500	280 127,3	56,0	-
15	1330	840	490 36,8	180	410	230 127,8	46,9	-
16	1230	920	310 25,2	150	340	250 126,7	61,3	-
17	1190	800	390 32,8	230	480	250 108,7	64,1	-
18	1420	910	510 35,9	180	470	290 161,1	56,9	-
19	1110	640	470 42,3	170	440	270 158,8	57,4	-
20	1270	740	530 41,7	160	410	250 156,3	47,2	-
n = 20	1220 ± 164	804 ± 139	416 ± 95 34,1 ± 6,7	206 ± 33	443 ± 44	238 ± 38 118,7 ± 27,2	59,7 ± 15,4	-

Tabelle 1 a

Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma und Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation bei 20 Normalpersonen.

Normalpersonen Nr.	Gesamtprotein g/l	Albumin g/l	Fibrinogen g/l	Haptoglobin g/l	Coeruloplasmin g/l	Lebererkrankung
1	78	49	3,5	1,3	0,4	-
2	78	49	2,7	1,1	0,4	-
3	82	59	2,9	1,5	0,3	-
4	73	52	3,1	1,9	0,3	-
5	84	53	2,9	1,2	0,3	-
6	82	51	2,5	1,5	0,3	-
7	75	47	3,0	1,1	0,4	-
8	80	46	2,6	0,9	0,4	-
9	82	51	2,8	0,8	0,2	-
10	77	55	2,6	0,8	0,3	-
11	72	50	4,6	1,1	0,3	-
12	72	49	2,7	1,3	0,5	-
13	75	47	2,7	1,6	0,3	-
14	71	46	2,6	1,1	0,2	-
15	81	49	3,2	1,1	0,3	-
16	76	48	2,2	0,9	0,2	-
17	83	54	3,5	0,8	0,3	-
18	81	53	3,0	1,6	0,3	-
19	75	51	2,5	1,6	0,2	-
20	76	53	3,2	1,5	0,4	-
n = 20	78 ± 4	51 ± 3	2,9 ± 0,5	1,3 ± 0,4	0,3 ± 0,1	

Tabelle 1 b

Gesamtprotein-, Albumin-, Fibrinogen-, Haptoglobin- und Coeruloplasminkonzentration im Plasma bei 20 Normalpersonen.

I. Die Aktivität des LCAT-Systems im Plasma von
Patienten mit Morbus Hodgkin

Bei 24 Patienten mit Morbus Hodgkin wurden der Lecithinabbau und die Lysolecithinfreisetzung nach einer 20-stündigen Inkubation und die Hemmung der BKS nach einer 5-stündigen Inkubation bestimmt (Methode 6 a und 6 b). Zusätzlich wurde die Konzentration des Gesamtprotein, des Albumin (Methode 9) und der Agglomerine Fibrinogen, Haptoglobin und Coeruloplasmin (Methode 7 und 8) festgestellt.

In dem Kollektiv befanden sich 10 Patienten im Stadium I bis II, 8 Patienten im Stadium III und 6 Patienten im Stadium IV mit Organmanifestation. Bei insgesamt 10 Patienten bestand eine Leberbeteiligung. Bei 8 Patienten waren ein Leberzellschaden und bei 2 eine intrahepatische Cholestase vorherrschend.

Die Tabellen 2 a und 2 b zeigen die Ergebnisse.

Im Vergleich zum Normalkollektiv ergibt sich folgendes:

1. Die Konzentration von Lecithin ($1076 \pm 269 \mu\text{Mol/l}$) und der Lecithinabbau ($366 \pm 131 \mu\text{Mol/l}$) liegen im unteren Normbereich.
2. Die Konzentration von Lysolecithin ($147 \pm 46 \mu\text{Mol/l}$) und die Lysolecithinfreisetzung ($163 \pm 83 \mu\text{Mol/l}$)

sind signifikant erniedrigt ($\alpha < 0,05$).

3. Der prozentuale Abbau von Lecithin ($33,4 \pm 6,4$) und die prozentuale Freisetzung von Lysolecithin ($113,9 \pm 53,8$) liegen im Normbereich.
4. Die Konzentration des Albumin liegt mit 41 ± 12 g/l im unteren Normbereich.
5. Die Konzentration des Fibrinogen ist mit $4,5 \pm 2,5$ g/l signifikant erhöht ($\alpha < 0,05$), während die der anderen Agglomerine im Normbereich liegt.

Die Tabelle 2 a zeigt zusätzlich, daß die Hemmung der BKS mit 52 ± 27 % stark gestreut ist.

II. Die Aktivität des LCAT-Systems im Plasma von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie

Es wurden 16 Patienten mit chronischer Lymphadenose untersucht. In dem Kollektiv befanden sich 3 Patienten mit Leberbeteiligung, wobei bei 2 Patienten ein Leberschaden und bei 1 Patienten eine intrahepatische Cholestase vorherrschend waren. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3 a und 3 b zusammengefaßt.

Im Vergleich zum Normalkollektiv zeigen sie:

1. Die Konzentration von Lecithin ($1180 \pm 199 \mu\text{Mol/l}$) und der Lecithinabbau ($371 \pm 83 \mu\text{Mol/l}$) liegen im unteren Normbereich.
2. Die Konzentration von Lysolecithin liegt mit 163 ± 51 im unteren Normbereich und die Lysolecithin-freisetzung ist mit 183 ± 42 signifikant erniedrigt ($\alpha < 0,05$).
3. Der prozentuale Abbau von Lecithin ($34,3 \pm 8,4$) und die prozentuale Freisetzung von Lysolecithin ($118,3 \pm 37,7$) liegen im Normbereich.
4. Die Konzentration des Albumin liegt mit $43 \pm 6 \text{ g/l}$ im unteren Normbereich.
5. Die Konzentration der Agglomerine liegt im Normbereich.

Die Tabelle 3 a zeigt zusätzlich, daß die Hemmung der BKS mit $61 \pm 25 \%$ stark gestreut ist.

III. Die Aktivität des LCAT-Systems im Plasma von
Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

Es wurden 4 Patienten mit akuter Myelose untersucht.
Zwei von ihnen wiesen einen Leberzelischaden auf.
Die Ergebnisse sind in den Tabellen 4 a und 4 b
zusammengefaßt. Im Vergleich zum Normalkollektiv
zeigen sie:

1. Die Konzentration von Lecithin ($1000 \pm 412 \mu\text{Mol/l}$)
und der Lecithinabbau ($340 \pm 168 \mu\text{Mol/l}$) sind er-
niedrigt. Es besteht jedoch bei der geringen Fall-
zahl und der großen Streuung keine Signifikanz.
2. Die Konzentration von Lysolecithin ($126 \pm 38 \mu\text{Mol/l}$)
und die Lysolecithinfreisetzung ($153 \pm 78 \mu\text{Mol/l}$)
sind erniedrigt. Es ergibt sich jedoch wie bei
1. keine Signifikanz.
3. Der prozentuale Abbau von Lecithin ($33,8 \pm 8,5$)
und die Freisetzung von Lysolecithin ($119 \pm 34,0$)
liegen im Normbereich.
4. Die Konzentration des Albumin ($42 \pm 10,2 \text{ g/l}$) ist
erniedrigt. Es besteht jedoch wie bei 1. keine
Signifikanz.

5. Die Konzentration der Agglomerine liegt im Normbereich.

Die Tabelle 4 a zeigt zusätzlich, daß die Hemmung der BKS mit $41 \pm 35\%$ breit gestreut ist.

IV. Die Aktivität des LCAT-Systems im Plasma von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie

Es wurden 2 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie untersucht. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 5 a und 5 b zusammengefaßt. Sie zeigen keine Abweichungen vom Normalkollektiv. Wegen der geringen Fallzahl wurde eine statistische Auswertung nicht durchgeführt.

V. Die Aktivität des LCAT-Systems im Plasma von Patienten mit Plasmozytom

Es wurden 10 Patienten mit multiplen medullärem Myelom untersucht. In dem Kollektiv befand sich ein Patient mit extrahepatischer Cholestase. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 6 a und 6 b zusammengestellt. Im Vergleich zum Normalkollektiv zeigen sie:

1. Die Konzentration von Lecithin ($1119 \pm 384 \mu\text{Mol/l}$) und der Lecithinabbau ($330 \pm 137 \mu\text{Mol/l}$) liegen im unteren Normbereich.
2. Die Konzentration von Lysolecithin ($146 \pm 53 \mu\text{Mol/l}$) und die Lysolecithinfreisetzung ($173 \pm 84 \mu\text{Mol/l}$) liegen im unteren Normbereich.
3. Der prozentuale Abbau von Lecithin ($29,6 \pm 8,7$) und die prozentuale Freisetzung von Lysolecithin ($120,1 \pm 49,1$) liegen im Normbereich.
4. Die Konzentration des Albumin ist mit $37,5 \pm 6,5 \text{ g/l}$ signifikant erniedrigt ($\alpha < 0,05$).
5. Die Konzentration der Agglomerine liegt im Normbereich.

Die Tabelle 6 a zeigt zusätzlich, daß die Hemmung der BKS mit $52 \pm 31 \%$ breit gestreut ist.

VI. Die Aktivität des LCAT-Systems im Plasma von Patienten mit Morbus Waldenström

Es wurden 4 Patienten untersucht. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 7 a und 7 b zusammengefaßt. Im Vergleich zum Normalkollektiv zeigen sie:

1. Die Konzentration von Lecithin ($1093 \pm 281 \mu\text{Mol/l}$) und der Lecithinabbau ($318 \pm 72 \mu\text{Mol/l}$) liegen im Normbereich.
2. Die Konzentration von Lysolecithin ($208 \pm 41 \mu\text{Mol/l}$) und die Lysolecithinfreisetzung ($223 \pm 61 \mu\text{Mol/l}$) liegen im Normbereich.
3. Der prozentuale Abbau von Lecithin ($29,8 \pm 6,2$) und die prozentuale Freisetzung von Lysolecithin (108 ± 28) liegen im Normbereich.
4. Die Konzentration des Albumin liegt mit $51 \pm 5 \text{ g/l}$ im Normbereich, während die Konzentration des Gesamtprotein mit $89 \pm 5 \text{ g/l}$ erhöht ist ($\alpha < 0,05$).
5. Die Konzentration der Agglomerine liegt im Normbereich.

Die Tabelle 7 a zeigt, daß die Hemmung der BKS mit $76 \pm 22 \%$ bei breiter Streuung insgesamt verstärkt ist.

VII. Die Aktivität des LCAT-Systems im Plasma von Patienten mit Osteomyelosklerose

Es wurden 4 Patienten mit Osteomyelosklerose untersucht. Bei einem Patienten war ein Leberzellschaden bekannt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 8 a und 8 b zusammengefaßt. Im Vergleich zum Normalkollektiv zeigen sie:

1. Die Konzentration von Lecithin ($1255 \pm 236 \mu\text{Mol/l}$) und der Lecithinabbau ($356 \pm 53 \mu\text{Mol/l}$) liegen im Normbereich.
2. Die Konzentration von Lysolecithin ($165 \pm 44 \mu\text{Mol/l}$) ist herabgesetzt und die Lysolecithinfreisetzung ($220 \pm 95 \mu\text{Mol/l}$) liegt im Normbereich.
3. Der prozentuale Abbau von Lecithin ($29,6 \pm 5,3$) und die prozentuale Lysolecithinfreisetzung (143 ± 88) liegen im Normbereich.
4. Die Konzentration des Albumin liegt mit $44 \pm 13 \text{ g/l}$ im unteren Normbereich. Es besteht eine breite Streuung.
5. Die Konzentration des Fibrinogen ist mit $5 \pm 1,6 \text{ g/l}$ erhöht. Es besteht jedoch bei der geringen Fallzahl

und der großen Streuung keine Signifikanz. Die Konzentration der weiteren Agglomerine liegt im Normbereich.

Die Tabelle 8 a zeigt zusätzlich, daß die Hemmung der BKS mit $69 \pm 36 \%$ breit gestreut ist.

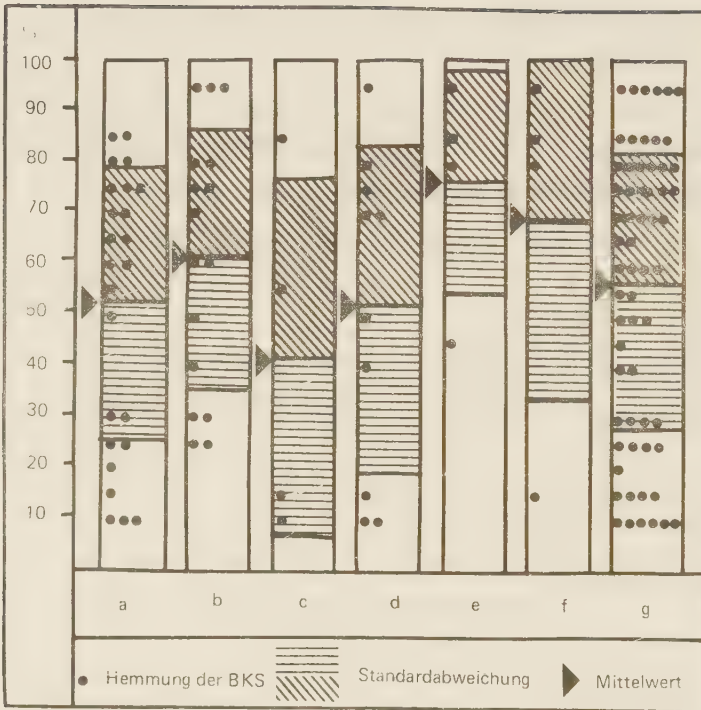


Abbildung 1:

Hemmung der BKS bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen:

- a) Morbus Hodgkin, b) chronische lymphatische Leukämie, c) akute myeloische Leukämie, d) Plasmozytom, e) Morbus Waldenström, f) Osteomyelosklerose, g) Gesamtkollektiv

Z u s a m m e n f a s s u n g

Der nach 20-stündiger Inkubation festgestellte prozentuelle Abbau von Lecithin und die prozentuelle Zunahme (Freisetzung) von Lysolecithin zeigen bei den verschiedenen Patientenkollektiven gegenüber dem Normalkollektiv keine signifikanten Unterschiede. Dagegen liegt der absolute Lecithinabbau beim Morbus Hodgkin, bei der chronischen Lymphadenose und der akuten myeloischen Leukämie im unteren Normbereich. Die absolute Lysolecithin-freisetzung ist bei diesen Erkrankungen sogar signifikant herabgesetzt. Der Senkungstest, der nur bei den Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen durchgeführt wurde, zeigt in allen Gruppen eine breite Streuung (Abb. 1).

Die Ergebnisse weisen auf eine herabgesetzte Aktivität des LCAT-Systems in den Kollektiven mit Morbus Hodgkin, chronischer Lymphadenose und akuter myeloischer Leukämie hin. Auffallend ist jedoch, daß der Lecithinabbau, die Lysolecithinfreisetzung und die Hemmung der BKS nur bei einzelnen Patienten vermindert sind, während sie bei zahlreichen anderen im Normbereich liegen. Diese Beobachtung gilt aber auch für die Patientenkollektive, bei denen sich die Ergebnisse insgesamt nicht von dem Normalkollektiv unterscheiden.

Im folgenden wurde geprüft, ob die mit dem Senkungs-
test und der Bestimmung des Lecithinabbaus bzw. der
Lysolecithinfreisetzung erhaltenen Ergebnisse eine
vergleichbare Aussage über die Aktivität des LACT-
Systems bei den Patienten mit hämatologischen System-
erkrankungen ermöglichen. Dabei wurden nicht mehr die
Ergebnisse der verschiedenen Patientenkollektive,
sondern die der einzelnen Patienten berücksichtigt.

Patienten Nr.	L E C I T H I N (L)			L Y S O L E C I T H I N (LL)				Umwandlung von Lin LL %	Hemmung der BKS %
	vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	nach In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Abbau $\mu\text{Mol/l}$	vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	nach In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Freisetzung $\mu\text{Mol/l}$	%		
21	1480	1020	460	180	560	380	211,1	82,6	85
22	1490	1060	430	210	540	330	157,1	76,7	80
23	530	370	160	80	160	80	100,0	50,0	30
24	860	660	200	130	180	50	38,5	25,0	10
25	1040	710	330	150	310	160	106,7	48,5	60
26	1010	620	390	140	310	170	121,4	43,6	50
27	770	550	220	120	210	90	75,0	40,9	30
28	1280	810	470	210	440	230	109,5	48,9	70
29	1430	910	520	230	440	210	91,3	40,4	70
30	1130	750	380	160	340	180	112,5	47,4	75
31	730	490	240	70	155	85	121,9	35,4	20
32	910	720	190	115	225	110	95,6	57,9	25
33	1210	790	420	130	310	180	138,5	42,9	65
34	1340	840	480	210	460	250	119,0	52,1	75
35	1170	560	510	170	375	205	120,6	40,2	80
36	750	570	180	40	160	120	300,0	66,7	25
37	1460	780	580	150	360	210	140,0	36,2	75
38	890	550	240	130	200	70	53,8	29,2	15
39	1000	710	290	120	185	65	54,2	22,4	10
40	1180	800	380	140	280	140	100,0	36,8	65
41	1090	580	510	170	305	135	79,4	26,5	60
42	690	450	240	130	215	85	65,4	35,4	10
43	1190	690	500	160	330	170	106,2	34,0	55
44	1220	750	470	185	395	215	116,2	45,7	85
n = 24	1076 $\pm$ 269	698 $\pm$ 169	366 $\pm$ 131	147 $\pm$ 46	310 $\pm$ 119	163 $\pm$ 83	113,9 $\pm$ 53,8	44,4 $\pm$ 15,0	52 $\pm$ 27

Tabelle 2 a

Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma, Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation und Hemmung der BKS nach einer 5-stündigen Inkubation bei 24 Patienten mit Morbus Hodgkin.

Patienten Nr.	Gesamtprotein g/l	Albumin g/l	Fibrinogen g/l	Haptoglobin g/l	Coeruloplasmin g/l	Lebererkrankung
21	84	55	9,1	1,9	0,4	-
22	88	47	8,5	1,7	0,2	-
23	68	27	3,6	1,9	0,5	+
24	60	20	1,9	1,5	0,4	+
25	90	46	6,8	1,7	0,3	-
26	68	49	4	0,7	0,3	-
27	75	31	1,0	1,6	0,5	+
28	83	54	7,5	1,4	0,4	-
29	68	49	6,2	1,3	0,4	-
30	78	32	5,3	1,5	0,4	+
31	76	30	3,8	0,2	0,2	+
32	67	31	1,5	2,2	0,3	+
33	77	43	5,3	0,3	0,3	x
34	78	51	3,7	0,3	0,2	-
35	73	49	5,2	0,2	0,2	+
36	77	32	1,8	0,2	0,4	-
37	74	51	7,8	2,1	0,6	+
38	69	25	0,5	2,2	0,3	+
39	59	25	1,0	2,2	0,3	+
40	70	42	5,6	1,0	0,3	-
41	80	36	2,1	0,3	0,5	-
42	77	38	2,8	0,2	0,3	-
43	82	42	4,3	1,1	0,4	-
44	78	49	4,7	1,1	0,4	-
n = 24	75 8	41 12	4,5 2,5	1,3 0,7	0,36 0,1	+

Tabelle 2 b

Gesamtprotein-, Albumin-, Fibrinogen, Haptoglobin- und Coeruloplasminkonzentration im Plasma bei 24 Patienten mit Morbus Hodgkin.

+ = Leberzellschaden

x = Cholestase

Patienten Nr.	L E C I T H I N (L)			L Y S O L E C I T H I N (LL)			Umwandlung von L in LL %	Hemmung der BKS %
	vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	nach In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Abbau $\mu\text{Mol/l}$	vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	nach In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Freisetzung $\mu\text{Mol/l}$		
45	1090	750	340	180	370	190	55,9	70
46	1000	670	330	160	350	190	57,7	75
47	690	420	270	120	210	90	33,3	25
48	780	510	270	70	190	120	171,4	30
49	1310	910	400	190	430	240	44,4	95
50	1100	680	420	210	450	240	60,0	30
51	1020	610	410	150	320	170	57,1	95
52	990	530	470	130	270	140	41,5	60
53	1400	980	420	200	430	230	29,8	80
54	1340	1060	280	280	490	210	54,8	80
55	1210	810	400	130	305	175	75,0	75
56	1290	990	300	150	320	170	134,6	60
57	1300	800	500	180	350	170	43,7	40
58	1090	650	440	220	420	200	56,7	80
59	970	500	470	150	320	170	34,0	95
60	1150	920	230	100	330	230	45,5	30
							100,0	25
n = 16	1180 $\pm$ 199	737 $\pm$ 197	371 $\pm$ 83	163 $\pm$ 51	347 $\pm$ 83	183 $\pm$ 42	51,6 $\pm$ 17,7	61 $\pm$ 25

Tabelle 3 a

Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma, Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation und Hemmung der BKS nach einer 5-stündigen Inkubation bei 16 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie.

Patienten Nr.	Gesamtprotein g/l	Albumin g/l	Fibrinogen g/l	Haptoglobin g/l	Coeruloplasmin g/l	Lebererkrankung
45	68	38	3,6	0,8	0,1	-
46	66	42	2,7	1,1	0,4	-
47	74	32	1,4	1,3	0,3	+
48	69	39	2,8	1,4	0,2	+
49	81	51	4,7	1,2	0,6	-
50	77	50	3,2	2,1	0,2	-
51	64	49	4,1	1,1	0,3	-
52	68	44	2,8	0,8	0,2	-
53	71	53	4,0	1,7	0,4	-
54	71	41	3,6	1,2	0,3	x
55	72	40	4,2	1,7	0,4	-
56	75	48	3,1	1,4	0,4	-
57	70	37	3,6	1,0	0,5	-
58	71	49	3,5	1,0	0,3	-
59	71	45	2,4	0,4	0,4	-
60	57	33	3,6	2,3	0,1	-
n = 16	70 ± 5	43 ± 6	3,3 ± 0,8	1,3 ± 0,5	0,3 ± 0,1	

Tabelle 3 b

Gesamtprotein-, Albumin-, Fibrinogen-, Haptoglobin- und Coeruloplasminkonzentration im Plasma bei 16 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie.

+ = Leberzellschaden
x = Cholestase

Patienten Nr.	Gesamtprotein g/l	Albumin g/l	Fibrinogen g/l	Haptoglobin g/l	Coeruloplasmin g/l	Lebererkrankung
61	75	48	2,5	1,6	0,3	-
62	69	51	4,6	0,8	0,4	-
63	67	41	3,1	1,6	0,5	+
64	77	28	1,5	2,0	0,3	+
n = 4	72 ± 4,8	42 ± 10,2	2,9 1,3	1,5 0,5	0,4 0,1	

Tabelle 4 b:

Gesamtprotein-, Albumin-, Fibrinogen-, Haptoglobin- und Coeruloplasminkonzentration im Plasma
bei 4 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie.

+ = Leberzellschaden

Patienten Nr.	Gesamtprotein g/l	Albumin g/l	Fibrinogen g/l	Haptoglobin g/l	Coeruloplasmin g/l	Lebererkrankung
65	80	56	3,8	1,8	0,3	-
66	75	45	3,0	1,8	0,4	-

Tabelle 5 b:

Gesamtprotein-, Albumin-, Fibrinogen-, Haptoglobin- und Coeruloplasminkonzentration im Plasma
bei 2 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie.

Patienten Nr.	L E C I T H I N (L)			L Y S O L E C I T H I N (LL)			Umwandlung von L in LL %	Hemmung der BKS %
	vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	nach In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Abbau $\mu\text{Mol/l}$ %	vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	nach In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Freisetzung $\mu\text{Mol/l}$ %		
61	1190	640	550	155	320	165	106,9	55
62	1480	1080	400	160	420	260	162,5	85
63	760	530	230	110	200	90	81,8	15
64	570	390	180	80	180	100	125,0	10
n = 4	1000 412	660 298	340 168	126 38,2	280 112	153 78	119,0 34,0	41 35

Tabelle 4 a

Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma, Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation und Hemmung der BKS nach einer 5-stündigen Inkubation bei 4 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie.

Patienten Nr.	L E C I T H I N (L)			L Y S O L E C I T H I N (LL)			Umwandlung von L in LL %	Hemmung der BKS %
	vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	nach In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Abbau $\mu\text{Mol/l}$ %	vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	nach In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Freisetzung $\mu\text{Mol/l}$ %		
65	1340	960	380	280	490	210	75,0	90
66	1080	590	470	160	310	150	93,7	45
			28,4 43,5				55,3 31,9	

Tabelle 5 a

Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma, Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation und Hemmung der BKS nach einer 5-stündigen Inkubation bei 2 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie.

Patienten Nr.	L E C I T H I N (L)			L Y S O L E C I T H I N (LL)			Umwandlung von Lin LL %	Hemmung der BKS %
	vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	nach In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Abbau $\mu\text{Mol/l}$ %	vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	nach In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Freisetzung $\mu\text{Mol/l}$ %		
67	1030	650	380 36,9	110	200	90 81,8	23,7	15
68	440	250	190 43,2	130	190	60 46,2	31,6	10
69	900	760	160 17,8	120	200	140 116,7	87,5	40
70	1290	950	340 26,4	150	370	220 146,7	64,7	70
71	1110	790	320 28,8	160	350	190 118,7	59,4	70
72	1190	750	440 37,0	120	400	280 233,3	63,6	75
73	1980	1300	680 34,3	240	650	310 129,2	44,6	95
74	940	800	140 14,9	60	140	80 133,3	57,1	10
75	1120	800	320 29,0	220	430	210 95,4	65,6	80
76	1190	860	330 27,7	150	300	150 100,0	45,4	50
n = 10	1119 $\pm$	791 $\pm$	330 $\pm$ 29,6 $\pm$	146 $\pm$	331 $\pm$	173 $\pm$ 120,1 $\pm$	54,4 $\pm$	52 $\pm$
	384	259	137 8,7	53	147	84 49,1	18,4	31

Tabelle 6 a

Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma, Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation und Hemmung der BKS nach einer 5-stündigen Inkubation bei 10 Patienten mit Plasmozytom.

Patienten Nr.	Gesamtprotein g/l	Albumin g/l	Fibrinogen g/l	Haptoglobin g/l	Coeruloplasmin g/l	Lebererkrankung
67	58	32	2,8	0,8	0,3	-
68	104	31	4,3	2,5	0,4	-
69	75	35	3,5	0,6	0,2	-
70	82	39	3,6	1,2	0,3	-
71	63	25	4,6	1,0	0,4	-
72	76	43	3,3	0,9	0,3	x
73	74	45	2,6	0,9	0,2	-
74	99	43	1,7	0,2	0,4	-
75	82	43	3,2	1,1	0,3	-
76	82	39	4,8	2,1	0,3	-
n = 10	80 $\pm$ 14	37,5 $\pm$ 6,5	3,4 $\pm$ 0,9	1,1 $\pm$ 0,6	0,3 $\pm$ 0,1	-

Tabelle 6 b:

Gesamtprotein-, Albumin-, Fibrinogen-, Haptoglobin- und Coeruloplasminkonzentration im Plasma bei 10 Patienten mit Plasmozytom.

x = Cholestase

Patienten Nr.	L E C I T H I N (L)				L Y S O L E C I T H I N (LL)				Umwandlung von Lin LL %	Hemmung der BKS %
	vor In- kubation μMol/l	nach In- kubation μMol/l	Abbau μMol/l	%	vor In- kubation μMol/l	nach In- kubation μMol/l	Freisetzung μMol/l	%		
77	1410	1000	410	29,1	200	450	250	125,0	61,0	85
78	770	510	260	33,8	160	320	150	93,7	51,1	45
79	970	630	340	35,0	210	400	290	138,1	85,3	95
80	1220	960	260	21,3	260	460	200	76,9	77,0	80
n = 4	1093 ± 281	775 ± 242	318 ± 72	29,8 ± 6,2	208 ± 41	408 ± 64	223 ± 61	108,0 ± 28,0	70,2 ± 13,1	76 ± 22

Tabelle 7 a

Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma, Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation und Hemmung der BKS nach einer 5-stündigen Inkubation bei 4 Patienten mit Morbus Waldenström.

Patienten Nr.	L E C I T H I N (L)				L Y S O L E C I T H I N (LL)				Umwandlung von L in LL %	Hemmung der BKS %
	vor In- kubation μMol/l	nach In- kubation μMol/l	Abbau		vor In- kubation μMol/l	nach In- kubation μMol/l	Freisetzung μMol/l	%		
			μMol/l	%						
81	1190	780	410	34,4	110	400	290	264,0	71,0	95
82	1470	1140	330	22,4	200	460	260	130,0	78,8	85
83	1410	1000	410	29,1	200	450	250	125,0	61,0	80
84	950	630	310	32,6	150	230	80	53,3	25,8	15
n = 4	1255 ± 236	888 ± 227	356 ± 53	29,6 ± 5,3	165 ± 44	385 ± 107	220 ± 95	143,1 ± 88,0	59,1 ± 23,4	69 ± 36

Tabelle 8 a

Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma, Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation und Hemmung der BKS nach einer 5-stündigen Inkubation bei 4 Patienten mit Osteomyelose.

Patienten Nr.	Gesamtprotein g/l	Albumin g/l	Fibrinogen g/l	Haptogloblin g/l	Coeruloplasmin g/l	Lebererkrankung
77	85	43	2,7	1,0	0,3	-
78	92	54	3,0	0,6	0,4	-
79	93	55	2,0	0,5	0,3	-
80	84	52	2,6	1,4	0,3	-
n = 4	89 ± 5	51 ± 5	2,5 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,33 ± -	

Tabelle 7 b:

Gesamtprotein-, Albumin-, Fibrinogen-, Haptogloblin- und Coeruloplasminkonzentration im Plasma bei 4 Patienten mit Morbus Waldenström.

Patienten Nr.	Gesamtprotein g/l	Albumin g/l	Fibrinogen g/l	Haptogloblin g/l	Coeruloplasmin g/l	Lebererkrankung
81	82	57	2,7	0,2	0,3	-
82	71	48	5,7	3,2	0,8	-
83	63	46	5,6	2,8	0,4	-
84	69	25	6,3	2,5	0,6	+
n = 4	71 ± 8	44 ± 13	5,0 ± 1,6	2,1 ± 1,3	0,52 ± 0,22	

Tabelle 8 b:

Gesamtprotein-, Albumin-, Fibrinogen-, Haptogloblin- und Coeruloplasminkonzentration im Plasma bei 4 Patienten mit Osteomyelose. (+ = Leberzellschaden)

B. Lecithinabbau, Lysolecithinfreisetzung und Hemmung der BKS und ihre Bedeutung bei der Beurteilung der Aktivität des LCAT- Systems

Einleitend wurde erwähnt, daß zur Bestimmung der Aktivität des LCAT- Systems mehrere Methoden verwendet werden können, die in ihrer Aufwendigkeit, Genauigkeit und Aussagekraft unterschiedlich sind. Die bisherigen Untersuchungen zeigen, daß bei zahlreichen Patienten unabhängig von der bestehenden hämatologischen Systemerkrankung Lecithinabbau, Lysolecithinfreisetzung und Hemmung der BKS herabgesetzt sind. Im folgenden soll gezeigt werden, ob die bei der Verwendung der genannten unterschiedlichen Methoden erhaltenen Ergebnisse miteinander in Beziehung stehen.

I. Die untersuchten 64 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen wurden entsprechend der Hemmung der BKS in Kollektiven zusammengefaßt, wobei in

Gruppe 1 die Hemmung $> 66 \%$

Gruppe 2 die Hemmung $< 66 \%$ $> 33 \%$ und in

Gruppe 3 die Hemmung $< 33 \%$

betrug. Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung, die gleichzeitig mit der Hemmung der BKS bestimmt worden waren, wurden den einzelnen Hemmwerten zugerechnet. Außerdem wurden die Faktoren berücksichtigt, die die Hemmung der BKS beeinflussen können.

Die Tabellen 9 a und 9 b zeigen das Ergebnis in
G r u p p e 1. Zusammengefaßt läßt sich feststellen:

1. Lecithinkonzentration ($1293 \pm 90 \mu\text{Mol/l}$) und Lecithinabbau ($416 \pm 90 \mu\text{Mol/l}$) entsprechen den beim Normalkollektiv erhaltenen Werten.
2. Lysolecithinkonzentration ($195 \pm 41 \mu\text{Mol/l}$) und Lysolecithinfreisetzung ($237 \pm 48 \mu\text{Mol/l}$) entsprechen den beim Normalkollektiv erhaltenen Werten.
3. Die Albuminkonzentration ($48 \pm 9 \text{ g/l}$) unterscheidet sich nicht von der des Normalkollektivs.
4. Die Konzentration der Agglomerine unterscheidet sich bis auf eine signifikante Erhöhung des Fibrinogen ($4,5 \pm 1,8 \text{ g/l}$) nicht von der des Normalkollektivs.

Die Tabellen 10 a und 10 b zeigen das Ergebnis in
G r u p p e 2. Zusammengefaßt ist festzustellen:

1. Die Lecithinkonzentration ($1091 \pm 139 \mu\text{Mol/l}$)
liegt gegenüber dem Normalkollektiv im unteren
Normbereich. Der Lecithinabbau ($392 \pm 104 \mu\text{Mol/l}$)
ist gegenüber dem Normalkollektiv nicht wesent-
lich vermindert.
2. Die Lysolecithinkonzentration ($146 \pm 14 \mu\text{Mol/l}$)
und die Lysolecithinfreisetzung ($158 \pm 15 \mu\text{Mol/l}$)
sind gegenüber dem Normalkollektiv signifikant
herabgesetzt ($\alpha < 0,05$).
3. Die Albuminkonzentration ($43 \pm 6 \text{ g/l}$) ist gegen-
über dem Normalkollektiv signifikant herab-
gesetzt ($\alpha < 0,05$).
4. Die Konzentration der Agglomerine unterscheidet
sich bis auf eine Erhöhung des Fibrinogen
($4,0 \pm 1,1 \text{ g/l}$) nicht von der des Normalkollektivs.

Die Tabellen 11 a und 11 b zeigen das Ergebnis in
G r u p p e 3. Zusammengefaßt ergibt sich:

1. Die Lecithinkonzentration ($811 \pm 182 \mu\text{Mol/l}$) und der Lecithinabbau ($244 \pm 79 \mu\text{Mol/l}$) sind gegenüber dem Normalkollektiv und der Gruppe 1 signifikant vermindert ($\alpha < 0,05$).
2. Die Lysolecithinkonzentration ($106 \pm 31 \mu\text{Mol/l}$) und die Lysolecithinfreisetzung ($98 \pm 41 \mu\text{Mol/l}$) sind gegenüber dem Normalkollektiv und der Gruppe 1 signifikant vermindert ($\alpha < 0,05$).
3. Die Albuminkonzentration ($32 \pm 6 \text{ g/l}$) ist gegenüber dem Normalkollektiv und der Gruppe 1 signifikant vermindert ($\alpha < 0,05$).
4. Die Konzentration der Agglomerine unterscheidet sich nicht von der des Normalkollektivs.

In den Tabellen 12 a und 12 b sind die erhaltenen Ergebnisse einander gegenübergestellt. Die Tabelle 12 a zeigt, daß die Aktivität des LCAT-Systems prinzipiell durch Bestimmung des Lecithinabbaus, der Lysolecithinfreisetzung und der Hemmung der BKS nachgewiesen werden kann, wobei die verschiedenen Methoden eine weitgehend übereinstimmende Aussage ergeben. In der Tabelle 12 b fällt auf, daß parallel mit der verminder-

ten Aktivität des LCAT-Systems eine Abnahme der Albuminkonzentration einhergeht. In Abbildung 2 sind diese Verhältnisse graphisch dargestellt.

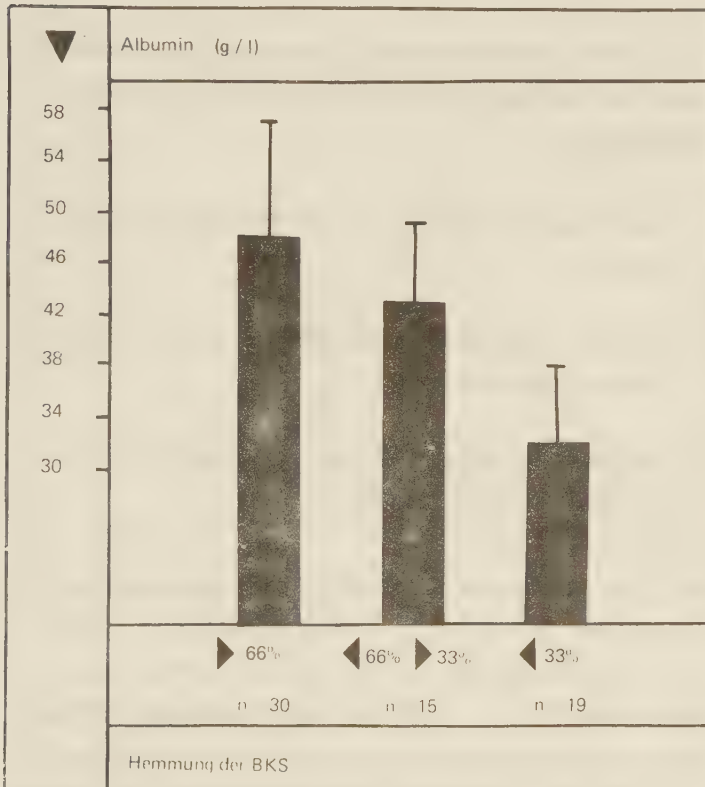


Abbildung 2:

Albuminkonzentration und Hemmung der BKS bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen.

Ferner fällt auf, daß die Fibrinogenkonzentration in den Gruppen mit einer Hemmung der BKS $>33\%$ erhöht ist.

II. Im folgenden wurde bei den 64 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen geprüft, wie groß die Abhängigkeit

1. zwischen der Hemmung der BKS und dem Lecithinabbau,
2. zwischen der Hemmung der BKS und der Lysolecithinfreisetzung und
3. der Hemmung der BKS und der Lysolecithinkonzentration nach der Inkubation

ist. Die Abbildungen 3 bis 5 zeigen, daß zwischen der Hemmung der BKS und dem Lecithinabbau mit $r = 0,64$, zwischen der Hemmung der BKS und der Lysolecithinfreisetzung mit $r = 0,85$ und der Hemmung der BKS und der Lysolecithinkonzentration nach der Inkubation mit $r = 0,90$ eine positive Korrelation besteht, die unter Berücksichtigung der Fallzahl als hochsignifikant anzusehen ist ($2\alpha < 0,001$).

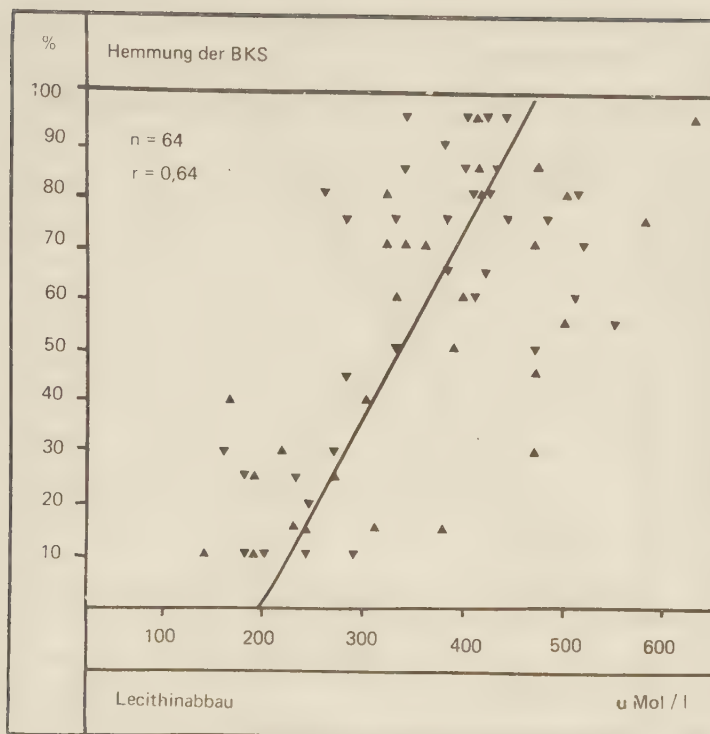


Abbildung 3:

Abhängigkeit der Hemmung der BKS vom Lecithinabbau im Plasma während einer 20-stündigen Inkubation bei 64 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen.

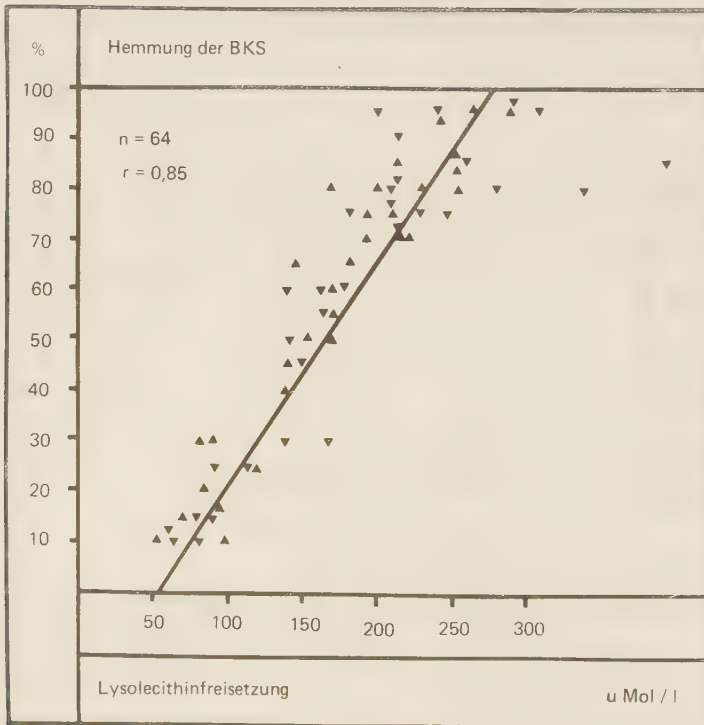


Abbildung 4:

Abhängigkeit der Hemmung der BKS von der Lysolecithinfreisetzung im Plasma während einer 20-stündigen Inkubation bei 64 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen.

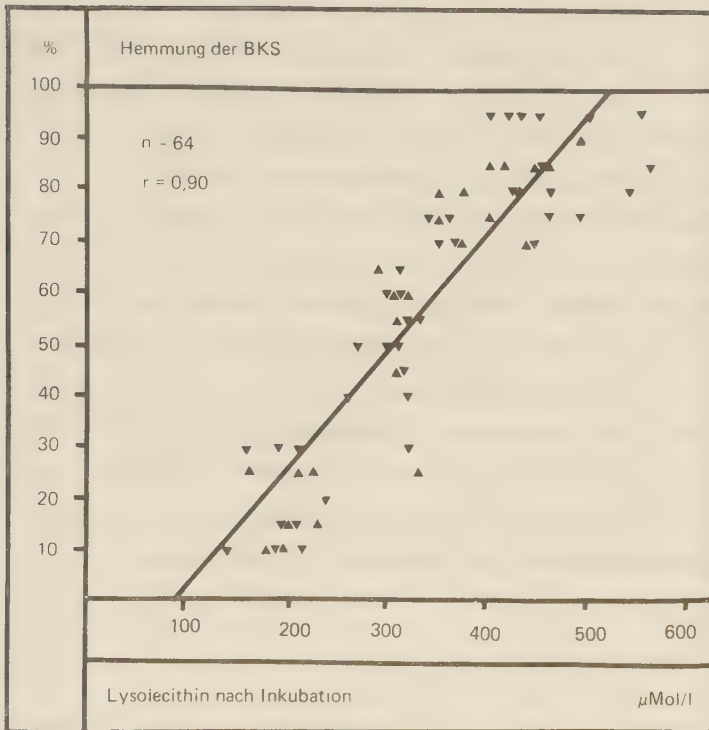


Abbildung 5:

Abhängigkeit der BKS von der Lysolecithinkonzentration im Plasma bei 64 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Zwischen der Hemmung der BKS einerseits und dem Lecithinabbau, der Lysolecithinkonzentration und der Lysolecithinfreisetzung andererseits besteht eine Wechselbeziehung. Die Hemmung istum so stärker ausgeprägt, je mehr Lecithin während der Inkubation im Plasma abgebaut wird bzw. je mehr Lysolecithin während der Inkubation freigesetzt wird bzw. je höher die Lysolecithinkonzentration ist. Die erhaltenen Ergebnisse bestätigen die Annahme, daß die Aktivität des LCAT-Systems im Prinzip durch die Bestimmung des Lecithinabbaus, der Lysolecithinfreisetzung und der Hemmung der BKS festgestellt werden kann.

Im folgenden soll untersucht werden, durch welche unterschiedliche Faktoren der Lecithinabbau, die Lysolecithinfreisetzung und die Hemmung der BKS beeinflußt werden.

Patienten Nr.	Hemmung der BKS %	LECITHIN (L)			LYSOLECITHIN (LL)		
		vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Abbau		vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Freisetzung	
			$\mu\text{Mol/l}$	%		$\mu\text{Mol/l}$	%
21	85	1480	460	31,1	180	380	211,1
22	80	1490	430	28,9	210	330	157,1
28	70	1280	470	36,7	210	230	109,5
29	70	1430	520	36,4	230	210	91,3
30	75	1130	380	33,6	160	180	112,5
34	75	1340	480	36,4	210	250	119,0
35	80	1170	510	43,6	170	205	120,6
37	75	1460	580	39,7	150	210	140,0
44	85	1220	470	38,5	185	215	116,2
45	70	1090	340	31,2	180	190	105,6
46	75	1000	330	33,0	160	190	118,7
49	95	1310	400	30,5	190	240	126,3
50	95	1100	420	38,2	210	240	114,3
53	80	1400	420	30,3	200	230	115,0
54	75	1340	280	20,9	280	210	75,0
57	80	1300	500	38,5	180	170	89,2
58	95	1090	440	40,4	220	200	90,9
62	85	1480	400	27,0	160	260	162,5
65	90	1340	380	28,4	280	210	75,0
70	70	1290	340	26,4	150	220	146,7
71	70	1110	320	28,8	160	190	118,7
72	75	1190	440	37,0	120	280	233,3
73	95	1980	680	34,3	240	310	129,2
75	80	1120	320	29,0	220	210	95,4
77	85	1410	410	29,1	200	250	125,0
79	95	970	340	35,0	210	290	138,1
80	80	1220	260	21,3	260	200	76,9
81	95	1190	410	34,4	110	290	264,0
82	85	1470	330	22,4	200	260	130,0
83	80	1410	410	29,1	200	250	125,0
n = 30	82 ±	1293 ±	416 ±	32,3 ±	195 ±	237 ±	128 ±
	9	199	90	6,7	41	48	43

Tabelle 9 a Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma und Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation bei 30 Patienten mit einer Hemmung der BKS > 66 %.

Patienten Nr.	Gesamt- protein g/l	Albumin g/l	Fibrinogen g/l	Hapto- globin g/l	Coerulo- plasmin g/l
21	84	55	9,1	1,9	0,4
22	88	74	8,5	0,7	0,2
28	83	54	7,5	1,4	0,4
29	68	49	6,2	2,1	0,3
30	78	32	5,3	1,3	0,4
34	78	51	5,3	0,3	0,3
35	73	49	5,7	0,2	0,2
37	74	51	7,8	2,1	0,4
44	78	49	4,7	1,1	0,4
45	78	49	4,7	1,1	0,4
46	66	42	2,7	1,1	0,4
49	81	51	4,7	1,2	0,6
50	77	50	3,2	2,1	0,2
53	71	53	4,0	1,7	0,4
54	71	41	3,6	1,2	0,3
57	70	37	3,6	1,0	0,5
58	71	49	3,5	1,0	0,3
62	69	51	4,6	0,8	0,4
65	80	56	3,8	1,8	0,3
70	82	39	3,6	1,2	0,3
71	63	25	4,6	1,0	0,4
72	76	43	3,3	0,9	0,3
73	74	45	2,6	0,9	0,2
75	82	43	3,2	1,1	0,3
77	85	43	2,7	1,0	0,3
79	93	55	2,0	0,5	0,3
80	84	52	2,6	1,4	0,3
81	82	57	2,7	0,2	0,3
82	71	48	5,7	3,2	0,8
83	63	46	5,6	2,8	0,4
n = 30	76 ± 7	48 ± 9	4,5 ± 1,8	1,3 ± 0,7	0,4 ± 0,2

Tabelle 9 b Gesamtprotein-, Albumin-, Fibrinogen-, Hapto-
globin- und Coeruloplasminkonzentration im Plasma
von Patienten mit einer Hemmung der BKS > 66 %.

Patienten Nr.	Hemmung der BKS %	LECITHIN (L)			LYSOLECITHIN (LL)		
		vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Abbau		vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Freisetzung	
			$\mu\text{Mol/l}$	%		$\mu\text{Mol/l}$	%
25	60	1040	330	31,7	150	160	106,7
26	50	1010	390	38,6	140	170	121,4
33	65	1210	420	34,7	130	180	138,5
40	65	1180	380	32,2	140	140	100,0
41	60	1090	510	46,8	170	135	79,4
43	55	1190	500	42,0	160	170	113,3
51	60	1020	410	40,2	150	170	106,2
52	50	990	470	47,5	130	140	107,7
55	60	1210	400	33,1	130	175	134,6
56	40	1290	300	23,3	150	170	113,3
61	55	1190	550	46,2	155	165	106,9
66	45	1080	470	43,5	160	150	93,7
69	40	900	160	17,8	120	140	116,7
76	50	1190	330	27,7	150	150	100,0
78	45	770	260	33,8	160	150	93,7
n = 15	53 $\pm$	1091 $\pm$	392 $\pm$	35,9 $\pm$	146 $\pm$	158 $\pm$	109 $\pm$
	8	139	104	8,8	14	15	15

Tabelle 10 a:

Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma und Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation bei 15 Patienten mit einer Hemmung der BKS <66 % und >33 %.

Patienten Nr.	Gesamt- protein g/l	Albumin g/l	Fibrinogen g/l	Hapto- globin g/l	Coerulo- plasmin g/l
25	90	46	6,6	1,7	0,3
26	68	49	4,8	0,7	0,3
33	77	43	5,3	2,2	0,3
40	70	42	5,0	0,7	0,3
41	80	36	3,6	1,0	0,3
43	82	42	4,8	0,2	0,3
51	64	49	4,1	1,1	0,3
52	68	44	2,8	0,8	0,2
55	72	40	4,2	1,7	0,4
56	75	48	3,1	1,4	0,4
61	75	48	2,5	1,6	0,3
66	75	45	3,0	1,8	0,4
69	75	35	3,5	0,6	0,2
76	82	39	4,8	2,1	0,3
78	92	54	3,0	0,6	0,4
n = 15	76 ± 8	43 ± 6	4,0 ± 1,1	1,2 ± 0,6	0,3 ± -

Tabelle 10 b:

Gesamtprotein-, Albumin-, Fibrinogen-, Haptoglobin- und Coeruloplasminkonzentration im Plasma von Patienten mit einer Hemmung der BKS <66 % und >33 %.

Patienten Nr.	Hemmung der BKS %	LECITHIN (L)			LYSOLECITHIN (LL)		
		vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Abbau $\mu\text{Mol/l}$ %		vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Freisetzung $\mu\text{Mol/l}$ %	
23	30	530	160	30,2	80	80	100,0
24	10	860	200	23,3	130	50	38,5
27	30	770	220	28,6	120	90	75,0
31	20	730	240	32,9	155	85	121,9
32	25	910	190	20,9	115	110	95,6
36	25	750	180	24,0	40	120	300,0
38	15	890	240	27,0	130	70	53,8
39	10	1000	290	29,0	120	65	54,2
42	10	690	240	34,8	130	85	65,4
47	25	690	270	39,1	120	90	75,0
48	30	780	270	34,6	70	120	171,4
59	30	970	470	48,4	150	170	113,3
60	25	1150	230	20,0	100	230	230,0
63	15	760	230	30,3	110	90	81,8
64	10	570	180	31,6	80	100	125,0
67	15	1030	380	36,9	110	90	81,8
68	10	440	190	43,2	130	60	46,2
74	10	940	140	14,9	60	80	113,3
84	15	950	310	32,6	150	80	53,3
n = 19	19 $\pm$	811 $\pm$	244 $\pm$	30,6 $\pm$	106 $\pm$	98 $\pm$	106 $\pm$
	8	182	79	8,2	31	41	67

Tabelle 11 a:

Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma und Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation bei 19 Patienten mit einer Hemmung der BKS $< 33\%$.

Patienten Nr.	Gesamt- protein g/l	Albumin g/l	Fibrinogen g/l	Hapto- globin g/l	Coerulo- plasmin g/l
23	68	27	3,6	1,9	0,5
24	60	20	1,9	1,5	0,4
27	75	31	1,0	1,6	0,5
31	76	30	3,8	0,5	0,4
32	67	31	1,5	0,2	0,2
36	77	32	1,2	0,2	0,2
38	69	25	0,5	2,3	0,6
39	59	25	1,0	2,2	0,6
42	77	38	2,1	2,3	0,5
47	74	32	1,4	1,3	0,3
48	69	39	2,8	1,4	0,2
59	71	45	2,4	0,4	0,4
60	57	33	3,6	2,3	0,1
63	67	41	3,1	1,6	0,5
64	77	28	1,5	2,0	0,3
67	58	32	2,8	0,8	0,3
68	104	31	4,3	2,5	0,4
74	99	43	1,7	0,2	0,4
84	69	25	6,3	2,5	0,6
n = 19	72 ± 12	32 ± 6	2,2 ± 1,4	1,5 ± 0,8	0,4 ± 0,1

Tabelle 11 b:

Gesamtprotein-, Albumin-, Fibrinogen-, Haptoglobin- und Coeruloplasminkonzentration im Plasma von Patienten mit einer Hemmung der BKS < 33 %.

	L E C I T H I N (L)				L Y S O L E C I T H I N (LL)			
	vor Inkubation		Abbau		vor Inkubation		Freisetzung	
	$\mu\text{Mol/l}$	2α	$\mu\text{Mol/l}$	%	$\mu\text{Mol/l}$	2α	$\mu\text{Mol/l}$	%
Normal-kollektiv n = 20	1220 $\pm$ 164		416 $\pm$ 139	34,1 $\pm$ 6,7	206 $\pm$ 33		238 $\pm$ 38	118,7 $\pm$ 27,7
Hemmung der BKS 66 % n = 30	1293 $\pm$ 199	-	416 $\pm$ 90	32,3 $\pm$ 6,7	195 $\pm$ 41	-	237 $\pm$ 48	127,7 $\pm$ 43,4
Hemmung der BKS 66 % 33 % n = 15	1091 $\pm$ 139	-	392 $\pm$ 104	35,9 $\pm$ 8,8	146 $\pm$ 14	+	158 $\pm$ 15	108,8 $\pm$ 15,4
Hemmung der BKS 33 % n = 19	811 $\pm$ 182	+	244 $\pm$ 79	30,6 $\pm$ 8,2	106 $\pm$ 31	+	98 $\pm$ 41	106 $\pm$ 66,6

Tabelle 12 a:

Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma und Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation bei 20 gesunden Personen, bei 30 Patienten mit einer Hemmung der BKS > 66 %, bei 15 Patienten mit einer Hemmung der BKS < 66 % und > 33 % und bei 19 Patienten mit einer Hemmung der BKS < 33 %.

+ = $2\alpha < 0,1$ bzw. $\alpha \leq 0,05$
 - = $2\alpha > 0,1$ bzw. $\alpha \geq 0,05$

	Gesamtprotein g/l	Albumin		Fibrinogen		Haptoglobin		Coeruloplasmin	
		g/l	2α	g/l	2α	g/l	2α	g/l	2α
Normal- kollektiv n = 20	78 ± 4	51 ± 3		2,9 ± 0,5		1,3 ± 0,4		0,3 ± 0,1	
Hemmung der BKS 66 % n = 30	76 ± 7	48 ± 9	-	4,5 ± 1,8	+	1,3 ± 0,7	-	0,4 ± 0,2	-
Hemmung der BKS 66 % 33 % n = 15	76 ± 8	43 ± 6	+	4,0 ± 1,1	+	1,2 ± 0,6	-	0,3 ± -	-
Hemmung der BKS 33 % n = 19	72 ± 12	32 ± 6	+	2,2 ± 1,4	-	1,5 ± 0,8	-	0,4 ± 0,1	-

Tabelle 12 b:

Gesamtprotein-, Albumin-, Fibrinogen-, Haptoglobin- und Coeruloplasminkonzentration bei 20 gesunden Personen, bei 30 Patienten mit einer Hemmung der BKS > 66 %, bei 15 Patienten mit einer Hemmung der BKS < 66 % und > 33 % und bei 19 Patienten mit einer Hemmung der BKS < 33 %.

+ = 2α < 0,1 bzw. α < 0,05
- = 2α > 0,1 bzw. α > 0,05

C. Lecithinabbau, Lysolecithinfreisetzung und Hemmung der BKS und ihre Beziehung zur Lecithin- und Albuminkonzentration

Das lipoproteingebundene Lecithin stellt das Substrat der LCAT dar. Bei vermindertem Substratangebot sollte die Aktivität des LCAT-Systems herabgesetzt sein. Um diese zu prüfen, wurde bei allen untersuchten Personen (Normalkollektiv und Patientenkollektiv) die Beziehung zwischen

1. Lecithinkonzentration und Lecithinabbau und
2. Lecithinkonzentration und Lysolecithinfreisetzung

untersucht.

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen, daß zwischen der Lecithinkonzentration und dem Lecithinabbau mit $r = 0,57$ und der Lecithinkonzentration und der Lysolecithinfreisetzung mit $r = 0,76$ eine positive Korrelation besteht, die unter Berücksichtigung der Fallzahl signifikant ist ($2\alpha < 0,001$).

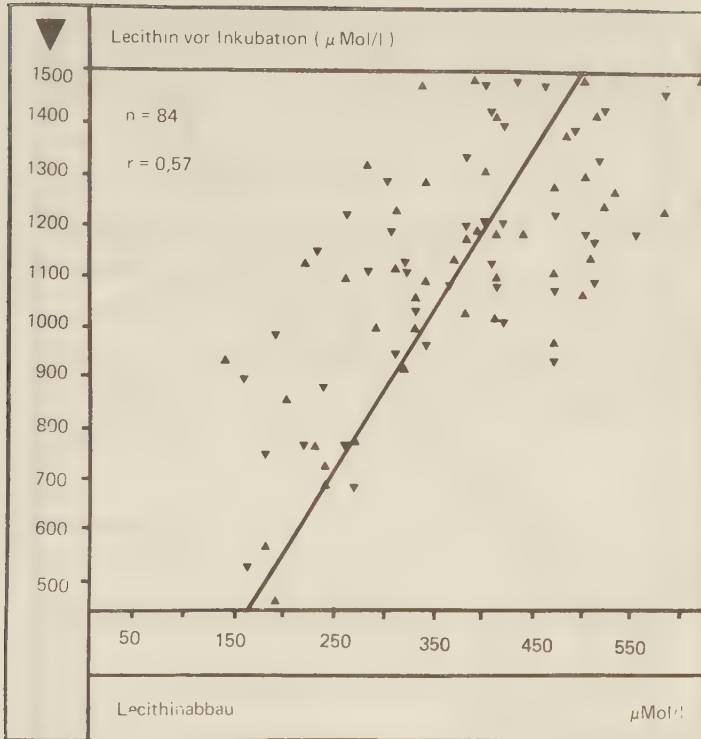


Abbildung 6:

Abhängigkeit des Lecithinabbaus von der Lecithinkonzentration während einer 20-stündigen Inkubation im Plasma von 84 Personen (64 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen und 20 Normalpersonen).

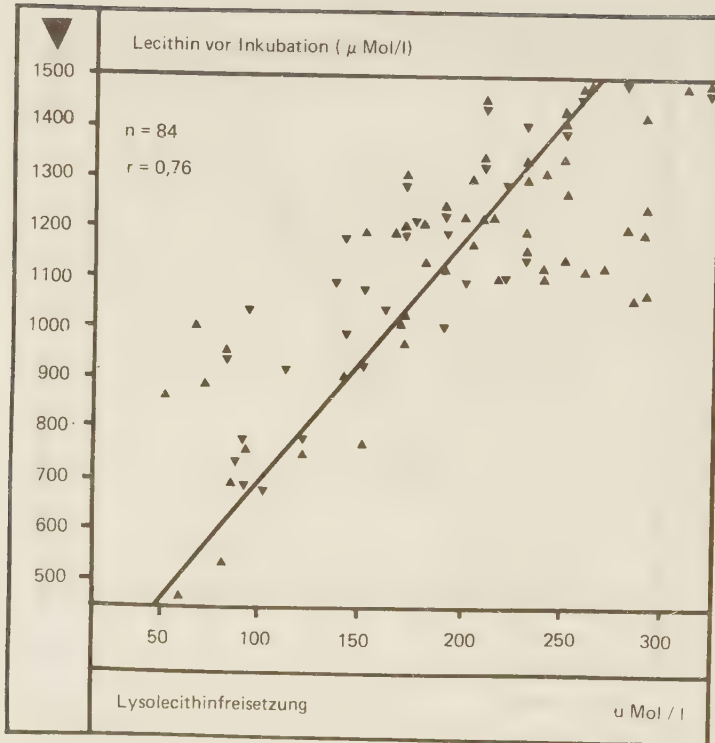


Abbildung 7:

Abhängigkeit der Lysolecithinfreisetzung von der Lecithinkonzentration während einer 20-stündigen Inkubation im Plasma von 84 Personen (64 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen und 20 Normalpersonen).

Albumin bindet, wie bereits festgestellt, Lysolecithin, welches dadurch der Reaktion mit der Erythrozytenoberfläche entzogen wird. Bei gleicher Lysolecithinkonzentration sollte demnach eine zunehmende Albuminkonzentration die Hemmung der BKS aufheben können. Um den Einfluß der Albuminkonzentration auf die Hemmung der BKS festzustellen, wurde bei den 64 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen die Beziehung zwischen der Hemmung der BKS und der Albuminkonzentration untersucht.

Die Abbildung 8 zeigt mit $r = 0,70$ eine positive Korrelation, die bei hoher Fallzahl als signifikant anzusehen ist ($2\alpha < 0,001$).

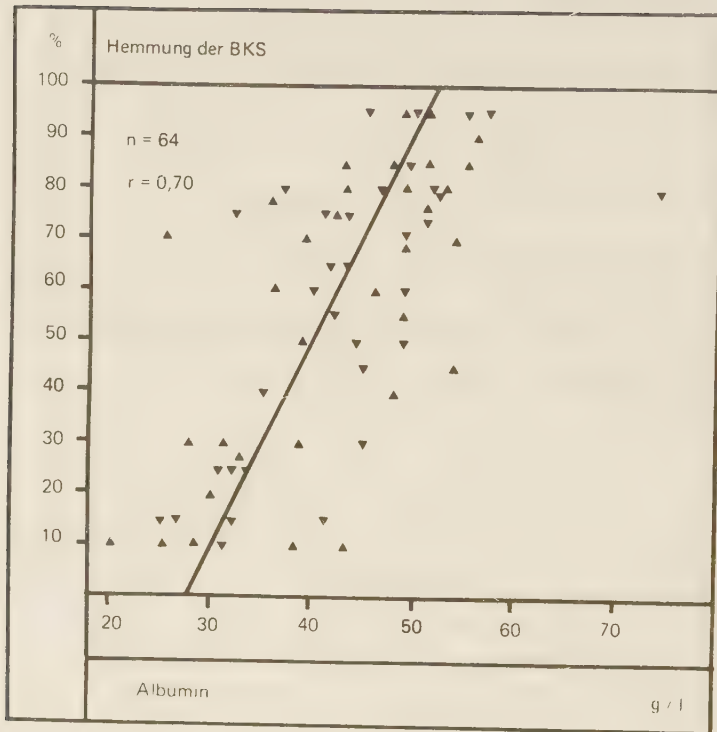


Abbildung 8:

Hemmung der BKS und Albuminkonzentration bei 64
Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen.

Dieses bedeutet, wie bereits in Abbildung 2 gezeigt, daß eine Hypalbuminämie mit einer verminderten Hemmung der BKS einhergeht. Unter Berücksichtigung der übrigen Befunde kann abgeleitet werden, daß gleichzeitig Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung herabgesetzt sind. Eine Albuminkonzentration, die bei verminderter Lysolecithinfreisetzung eine Hemmung der BKS aufheben könnte, kommt bei den untersuchten Patienten nicht vor. Eine Beziehung zwischen der Hemmung der BKS und der Konzentration der Agglomerine ließ sich nicht nachweisen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Zwischen der Lecithinkonzentration einerseits und dem Lecithinabbau und der Lysolecithinfreisetzung andererseits besteht die erwartete Wechselbeziehung, die besagt, daß der Lecithinabbau und damit die Lysolecithinfreisetzung um so niedriger sind, je geringer die Lecithinkonzentration im Plasma ist. Die Hemmung der BKS und mit ihr der Lecithinabbau und die Lysolecithinfreisetzung sind im allgemeinen bei den Patienten vermindert, bei denen eine Hypalbuminämie besteht. Eine so hohe Albuminkonzentration, die theoretisch die Hemmung der BKS trotz normaler Lysolecithinfreisetzung vermindern oder

sogar aufheben könnte, oder eine so niedrige Albuminkonzentration, bei der theoretisch eine normale Lysolecithinfreisetzung zu einer starken Hemmung führen könnte, kommen bei den untersuchten Patienten offensichtlich kaum vor (Abbildung 8).

Im folgenden soll geprüft werden, wie sich die Aktivität des LCAT- Systems bei den Patienten, bei denen eine gleichzeitig bestehende Lebererkrankung Ursache der veränderten Lecithin- und Albuminkonzentrationen sein könnte, verhält.

D. Aktivität des LCAT-Systems bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen und zusätzlicher Leberschädigung

Bei den Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen wurden in zahlreichen Fällen Lebererkrankungen festgestellt, die auf eine Leberentzündung nach Bluttransfusionen, metastatische Infiltrationen - besonders bei fortgeschrittenen Erkrankungen - oder Zellschädigungen durch Medikamente zurückzuführen waren. Der Nachweis erfolgte durch Bestimmung der Aktivität der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase im Serum sowie durch Bestimmung der Gesamtbilirubin- und Albuminkonzentration im Serum. Zusätzlich wurde die exkretorische Funktion der Leber mit dem Bromsulphophthalein-Test (BST) untersucht. Insgesamt wurde bei 17 Patienten eine Lebererkrankung gefunden, bei 13 Patienten ein Leberzellschaden und bei 4 Patienten eine Verlegung der Gallenwege (extra- und intrahepatische Cholestase). Abbildung 9 zeigt, daß bei allen Patienten mit einem Leberzellschaden die Hemmung der BKS unter 33 % lag. Dadurch kann gleichzeitig auf einen geringen Lecithinabbau und eine geringe Lysolecithinfreisetzung geschlossen werden, welches - wie festgestellt - einer herabgesetzten Aktivität des LCAT-Systems entspricht.

Im folgenden wurde die Aktivität des LCAT-Systems bei 13 Patienten mit Leberzellschäden und 4 Patienten mit Cholestase getrennt untersucht.

I. Aktivität des LCAT Systems bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen und zusätzlichem Leberzellschaden

Es wurden 13 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen, bei denen zusätzlich ein zellulärer Leberschaden vorlag, untersucht.

Im Kollektiv befanden sich

8 Patienten mit Morbus Hodgkin im Stadium III - IV,
2 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie,
2 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und
1 Patient mit Osteomyelosklerose.

Die Tabellen 13 a und 13 b und die Abbildung 9 zeigen die Ergebnisse:

Patienten Nr.	Hemmung der BKS %	LECITHIN (L)			LYSOLECITHIN (LL)		
		vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Abbau $\mu\text{Mol/l}$ %		vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Freisetzung $\mu\text{Mol/l}$ %	
23	30	530	160	30,2	80	80	100,0
24	10	860	200	23,3	130	50	38,5
27	30	770	220	28,6	120	90	75,0
31	20	730	240	32,9	70	85	121,9
32	25	910	190	20,9	115	110	95,6
36	25	750	180	24,0	40	120	300,0
38	15	890	240	27,0	130	70	53,3
39	10	1000	290	29,0	120	65	54,2
47	25	690	270	39,1	120	90	75,0
48	30	780	270	34,6	70	120	171,4
63	15	760	230	30,3	110	90	81,8
64	10	570	180	31,6	80	100	125,0
84	15	950	310	32,6	150	80	53,3
n = 13	20 $\pm$ 8	784 $\pm$ 139	228 $\pm$ 46	29,5 $\pm$ 5	103 $\pm$ 31	88 $\pm$ 21	103,5 $\pm$ 96,5

Tabelle 13 a:

Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma, Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation und Hemmung der BKS nach 5-stündiger Inkubation bei 13 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen und gleichzeitiger Leberzellschädigung.

Patienten Nr.	Hemmung der BKS %	LECITHIN (L)			LYSOLECITHIN (LL)		
		vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Abbau $\mu\text{Mol/l}$ %		vor In- kubation $\mu\text{Mol/l}$	Freisetzung $\mu\text{Mol/l}$ %	
33	65	1210	420	34,7	130	180	138,5
54	75	1340	280	20,9	280	210	75,0
35	80	1170	510	43,6	170	205	120,6
72	75	1190	440	37,0	120	280	233,3
n = 4	74 $\pm$ 5	1227 $\pm$ 66	412 $\pm$ 83	34,0 $\pm$ 9,5	175 $\pm$ 63	219 $\pm$ 37	142,0 $\pm$ 66,6

Tabelle 14 a:

Konzentration von Lecithin und Lysolecithin im Plasma, Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung während einer 20-stündigen Inkubation und Hemmung der BKS nach 5-stündiger Inkubation bei 4 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen und gleichzeitiger Cholestase.

Patienten	Gesamtprotein	Albumin	SGOT	SGPT	alk.Ph.	Bili	BST	Klinische Diagnose
Nr.	g/l	g/l	IE/l	IE/l	IE/l	mg/l	mg/l	
23	68	27	32	43	163	9	1,3	Hodgkin IV
24	60	20	46	51	333	14	1,6	Hodgkin IV
27	75	31	5	15	218	10	2,4	Hodgkin IV
31	76	30	23	38	101	11	1,8	Hodgkin III
32	67	31	20	16	136	8	2,4	Hodgkin IV
36	77	43	32	36	109	10	2,4	Hodgkin III
38	69	25	30	20	224	8	1,4	Hodgkin IV
47	74	32	38	21	333	18	2,0	Chr. Lymphad.
48	69	39	13	18	405	21	2,1	Chr. Lymphad.
63	67	41	22	19	63	11	2,6	Akute Myelose
64	77	28	27	27	199	11	2,0	Akute Myelose
39	59	25	23	23	116	7	2,4	Hodgkin IV
84	69	44	43	38	192	13	1,8	Myelosklerose
n = 13	69 ± 6	32 ± 8	28 ± 12	28 ± 12	199 ± 108	11 ± 4	2 ± 0,4	

Tabelle 13 b: Laborchemische Befunde bei 13 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen und gleichzeitiger Leberzellschädigung.

Patienten	Gesamtprotein	Albumin	SGOT	SGPT	alk.Ph.	Bili	BST	Klinische Diagnose
Nr.	g/l	g/l	IE/l	IE/l	IE/l	mg/l	mg/l	
33	77	43	8	7	360	31	-	Hodgkin III
54	71	41	10	9	227	27	-	Chr. Lymphad.
35	73	49	18	14	524	23	-	Hodgkin III
72	76	43	15	18	320	31	-	Plasmozytom
n = 4	74 ± 2	44 ± 3	13 ± 4	12 ± 4	358 ± 108	28 ± 3		

Tabelle 14 b: Laborchemische Befunde bei 4 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen und gleichzeitiger Cholestase.

Normalwerte: SGOT < 12 IE/l, SGPT < 12 IE/l,
alk. Phosphatase < 170 IE/l, Gesamt-
bilirubin < 11 mg/l und BST < 1,5 mg/l.

1. Lecithinkonzentration ($784 \pm 139 \mu\text{Mol/l}$) und Lecithinabbau ($228 \pm 46 \mu\text{Mol/l}$) sind gegenüber dem Normalkollektiv signifikant herabgesetzt ($\alpha < 0,05$).
2. Lysolecithinkonzentration ($103 \pm 31 \mu\text{Mol/l}$) und Lysolecithinfreisetzung ($88 \pm 21 \mu\text{Mol/l}$) sind gegenüber dem Normalkollektiv signifikant herabgesetzt ($\alpha < 0,05$).
3. Die Hemmung der BKS ist mit $20 \pm 8 \%$ stark erniedrigt.
4. Die Albuminkonzentration ($32 \pm 8 \text{ g/l}$) ist gegenüber dem Normalkollektiv (als Folge der gestörten Syntheseleistung der Leber) vermindert. Die Aktivität der SGOT und der SGPT sind als Folge des Leberzelluntergangs mit $28 \pm 12 \text{ IE/l}$ bzw. $28 \pm 12 \text{ IE/l}$ erhöht. Die Konzentration des Bilirubin und die Aktivität der alkalischen Phosphatase sind leicht erhöht. Die Retention des Bromsulphophthalein ist deutlich pathologisch ($2 \pm 0,4 \text{ mg/l}$).

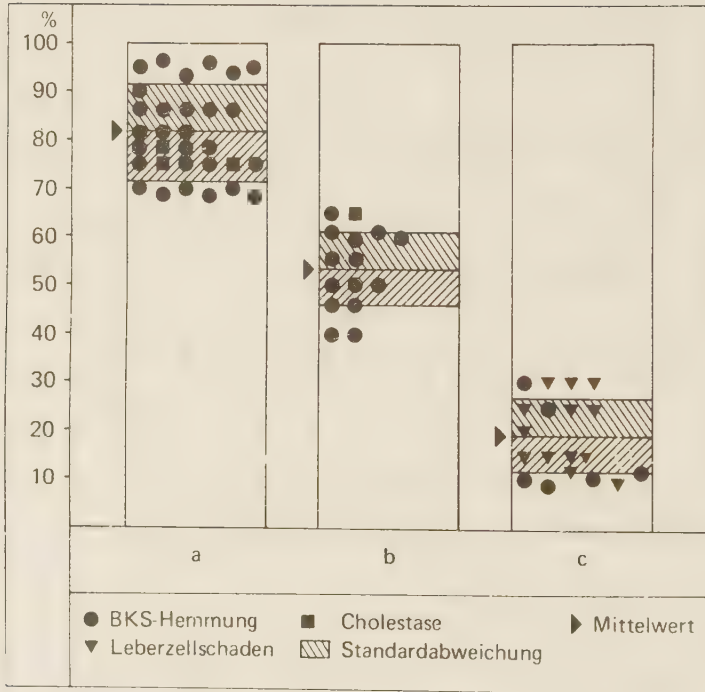


Abbildung 9:

Hemmung der BKS bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen:

- a) bei 30 Patienten mit einer Hemmung der BKS $> 66\%$
- b) bei 15 Patienten mit einer Hemmung der BKS $< 66\%$ und $> 33\%$
- c) bei 19 Patienten mit einer Hemmung der BKS $< 33\%$

II. Die Aktivität des LCAT-Systems bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen und zusätzlicher Cholestase

Es wurden 4 Patienten mit Cholestase (3 intrahepatische und 1 extrahepatische Verlegung der Gallenwege) untersucht.

In der Gruppe befanden sich:

2 Patienten mit Morbus Hodgkin im Stadium III,
1 Patient mit generalisierter Lymphadenose und
1 Patient mit Plasmozytom.

Die Tabellen 14 a, 14 b und die Abbildung 10 zeigen die Ergebnisse:

1. Lecithinkonzentration ($1227 \pm 66 \mu\text{Mol/l}$) und Lecithinabbau ($412 \pm 83 \mu\text{Mol/l}$) sind gegenüber dem Normalkollektiv nicht verändert.
2. Lysolecithinkonzentration ($175 \pm 63 \mu\text{Mol/l}$) und die Lysolecithinfreisetzung ($219 \pm 37 \mu\text{Mol/l}$) sind gegenüber denen des Normalkollektivs nicht verändert.
3. Die Hemmung der BKS ist mit $74 \pm 5 \%$ erhöht.

4. Die Konzentration von Bilirubin (28 ± 3 mg/l) und die Aktivität der alkalischen Phosphatase (358 ± 108 IE/l) sind als Folge der Sekretionsstörung erhöht. Die Aktivität der Transaminasen ist im oberen Normbereich und die Konzentration des Albumin im unteren Normbereich.

Da die Aktivität des LCAT-Systems in den Gruppen mit Morbus Hodgkin, chronischer Lymphadenose und akuter myeloischer Leukämie durch die zusätzliche Leberzellschädigung bei einigen Patienten herabgesetzt ist, wurde untersucht, ob nach Ausschluß der Patienten mit Leberzellschaden noch Unterschiede gegenüber dem Normalkollektiv bestehen.

Die Abbildung 11 zeigt, daß unter dieser Voraussetzung signifikante Unterschiede nicht mehr vorhanden sind. Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung liegen in der Gruppe mit Morbus Hodgkin mit 443 ± 90 μ Mol/l bzw. 207 ± 80 μ Mol/l, in der Gruppe mit chronischer Lymphadenose mit 395 ± 76 μ Mol/l bzw. 193 ± 32 μ Mol/l und in der Gruppe mit akuter myeloischer Leukämie mit 475 ± 106 μ Mol/l bzw. 213 ± 67 μ Mol/l im Normbereich.

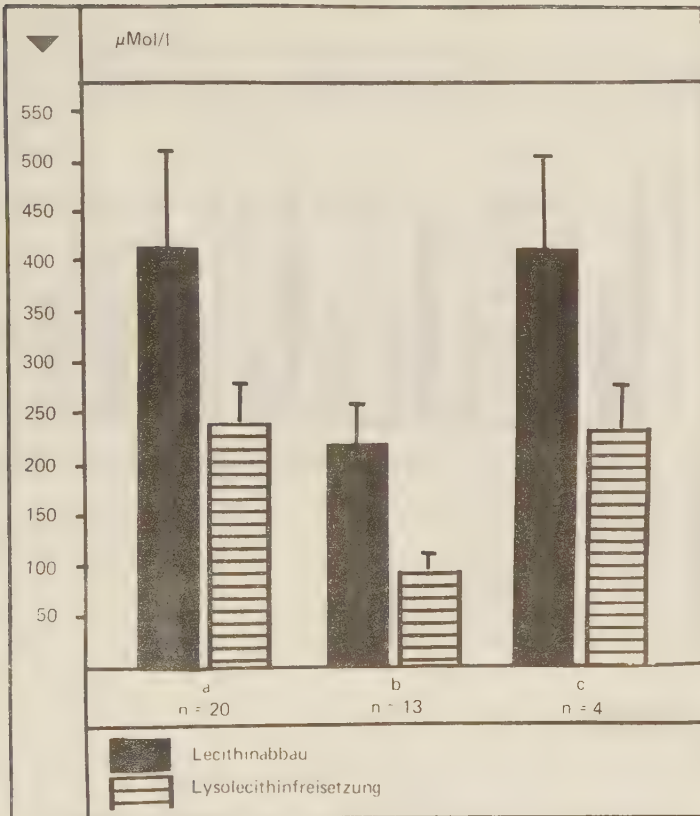


Abbildung 10:

Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung bei

- a) Normalpersonen
- b) Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen und zusätzlichem Leberzellschaden
- c) Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen und zusätzlicher Cholestase

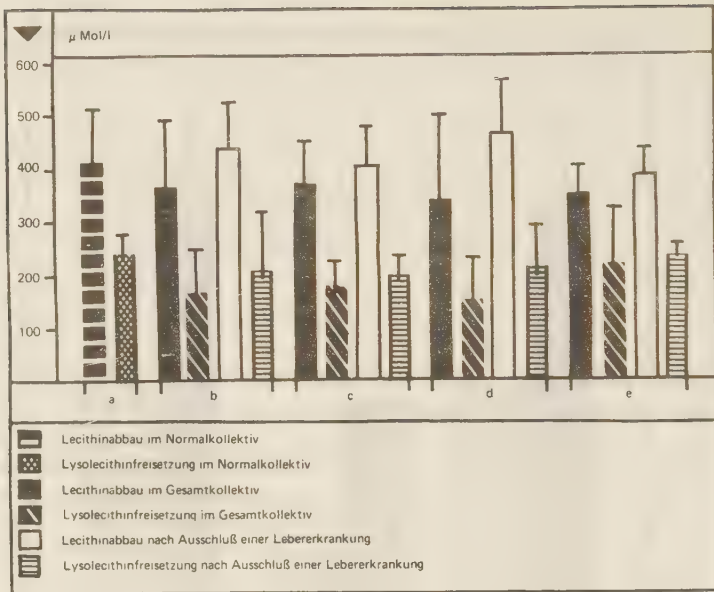


Abbildung 11:

Lecithinabbau und Lysolecithinfreisetzung bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen und zusätzlichem Leberzellschaden.

Vergleich mit dem Normalkollektiv vor und nach Ausschluß der Patienten mit Leberzellschaden.

- a) Normalkollektiv
- b) Morbus Hodgkin
- c) Chronische Lymphadenose
- d) Akute myeloische Leukämie
- e) Osteomyelosklerose

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Aktivität des LCAT- Systems ist bei Patienten mit zellulärem Leberschaden stark reduziert; dagegen besteht bei Patienten mit Cholestase gegenüber dem Normalkollektiv kein Unterschied. Zusammengefaßt ergibt sich, daß die Aktivität des LCAT- Systems bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen nur herabgesetzt ist, wenn diese Erkrankungen gleichzeitig mit einer Leberzellschädigung einhergehen.

B e s p r e c h u n g

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß die Aktivität des Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase Systems (LCAT) im Plasma von Patienten mit verschiedenen hämatologischen Systemerkrankungen im allgemeinen weder unter den verschiedenen Krankheitsgruppen noch im Vergleich zu einem Normalkollektiv verändert ist. Wenn sie bei einzelnen Patienten herabgesetzt ist, ist dieses darauf zurückzuführen, daß gleichzeitig mit der hämatologischen Systemerkrankung ein Leberzellschaden besteht. Dieser Befund weist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren darauf hin, daß die LCAT in der Leber synthetisiert und in das Blut sezerniert wird (8, 9, 10, 39, 40, 41, 46, 52, 58, 59). Die Aktivität des LCAT-Systems scheint nur bei Patienten mit zusätzlichen Leberzelluntergängen (Transfusionshepatitis, Medikamente, Infiltration) vermindert zu sein. Sie liegt im Normalbereich, wenn eine Cholestase auf Grund eines extra- oder auch intrahepatischen Verschlusses besteht. Die Beobachtung entspricht sowohl den Ergebnissen von KATTERMAN und WOLFRUM (7), die bei Ratten nach medikamentös bedingter Cholestase eine normale LCAT-Aktivität feststellten, als auch denen von WENGELER et al. (67), die bei Patienten mit extrahepatischem Gallengangsverschluß eine normale

LCAT-Aktivität fanden. WENGELER und Mitarbeiter wiesen auf die große Bedeutung des bei Cholestase vorkommenden Lipoprotein X hin, daß der LCAT bevorzugt als Substrat dienen soll (67).

Bei der Untersuchung wurden sowohl der Lecithinabbau und die Lysolecithinfreisetzung im Plasma, die nach einer 20-stündigen Inkubation bestimmt wurden, als auch die Hemmung einer beschleunigten Blutkörperchensenkung, die nach 5-stündiger Inkubation abgelesen wurde, als Ausdruck der Aktivität des LCAT-Systems angesehen.

Dieses Vorgehen beruht auf der Überlegung, daß bei der enzymatischen Reaktion Lecithin zu Lysolecithin umgewandelt wird (3, 4, 5), welches wiederum eine beschleunigte Blutkörperchensenkung hemmt (6, 64, 65).

Der Lecithinabbau entspricht der Zunahme des veresterten Cholesterin (2, 3), das von anderen Autoren zum Nachweis der enzymatischen Aktivität bestimmt wurde (7, 10, 28, 52). Da Lysolecithin durch eine im Plasma vorhandene Lysolecithinase weiter gespalten wird (35, 36), ist die molare Zunahme der Lysolecithinkonzentration geringer als die molare Abnahme der Lecithinkonzentration. Während einer 20-stündigen Inkubation wurden bei gesunden Personen durchschnittlich 60 % des abgebauten Lecithin als Lysolecithin gefunden. Die Hemmung einer beschleunigten Blutkörperchensenkung ist abhängig von der Lysolecithin-

konzentration (6). Sie kann aber zusätzlich beeinflusst werden durch Albumin, das Lysolecithin bindet, und die Agglomerine, die eine Hemmung zumindest teilweise wieder aufzuheben vermögen (45).

Unter Berücksichtigung dieser Zusammenhänge können nur die Bestimmung des Lecithinabbaus und der Cholesterinveresterung als exakte Methoden zum Nachweis der Aktivität des LCAT-Systems angesehen werden. Die Bestimmung der Lysolecithinfreisetzung und der Hemmung einer beschleunigten Blutkörperchensenkung erlauben nur einen indirekten Nachweis, der jedoch, wie die Untersuchung zeigt, ein dem Lecithinabbau entsprechendes Ergebnis liefert; denn zwischen der Hemmung einer beschleunigten Blutkörperchensenkung einerseits und dem Lecithinabbau, der Lysolecithinfreisetzung und der Lysolecithinkonzentration andererseits besteht eine signifikante positive Korrelation. Unterschiedliche Albuminkonzentrationen im Plasma, die die Hemmung einer beschleunigten Blutkörperchensenkung in Abhängigkeit von der Konzentration vermindern oder verstärken können, scheinen nur in Einzelfällen zu einer falschen Aussage zu führen. Dieses kann damit erklärt werden, daß in der Regel wenig Lysolecithin freigesetzt wird, wenn eine Hypalbuminämie besteht; ein Befund, der bei Patienten mit schweren Leberzellschäden fast immer vorkommt. Ein Einfluß der Agglomerine auf die Hemmung der BKS konnte in der obigen Untersuchung ausgeschlossen

werden, da wesentliche Konzentrationsunterschiede nicht gefunden wurden.

Die Aktivität des LCAT-Systems im Plasma ist abhängig von der Lecithinkonzentration. Die signifikante positive Korrelation zwischen der Lecithinkonzentration einerseits und der Lysolecithinfreisetzung andererseits zeigt, daß um so mehr Lecithin zu Lysolecithin umgewandelt wird, je höher die Lecithinkonzentration im Plasma ist. Das Lecithin stellt als Substrat bei der enzymatischen Reaktion im Plasma von Normalpersonen wahrscheinlich den limitierenden Faktor dar (68, 70). Die LCAT setzt bevorzugt das an die α -Lipoproteine gebundene Lecithin um (3, 5), welches bei Patienten mit Lebererkrankung häufig vermindert ist (69). In der vorliegenden Untersuchung, in der die Lipoproteinzusammensetzung nicht geprüft wurde, fällt auf, daß die Lecithinkonzentration bei den Patienten mit Leberzellschädigung mit durchschnittlich 784 $\mu\text{Mol/l}$ gegenüber dem Normalkollektiv signifikant erniedrigt und bei Patienten mit Cholestase mit durchschnittlich 1227 $\mu\text{Mol/l}$ leicht, aber nicht signifikant erhöht ist.

Eine Aussage über die Konzentration der LCAT im Plasma von Patienten mit hämatologischer Systemerkrankung mit und ohne Leberbeteiligung ist nicht möglich. Um dieses zu untersuchen, müßte die LCAT von den Lipoproteinen getrennt

und mit einer genormten Menge Substrat ausgetestet werden.

GROSS und Mitarbeiter (43) empfahlen vor einiger Zeit die wärmestabilisierte Blutkörperchensenkung zur Differenzierung zwischen tumor- und entzündungsbedingter Senkungsbeschleunigung. Unter anderem fanden sie bei Patienten mit malignen Lymphomen (z. B. Lymphogranulomatose) eine wesentlich stärkere Hemmung als bei Patienten mit Plasmozytom. Diese Befunde konnten in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Wie bei anderen hämatologischen Systemerkrankungen zeigte die Hemmung in den beiden Gruppen eine breite Streuung, ohne daß ein signifikanter Unterschied bestand. Dem Ergebnis der angeführten Untersuchung, die auf dem indirekten Nachweis der Aktivität des LCAT-Systems beruht, wurde auch von anderen Autoren widersprochen (53, 54, 55). Grundsätzlich dürfte die Aktivität des LCAT-Systems erst herabgesetzt sein, wenn die Syntheseleistung der Leber durch einen Leberzelluntergang beeinträchtigt ist. Das kommt sicherlich bei entzündlichen und neoplastischen Prozessen vor. Es ist aber schwer einsehbar, warum es bei den Neoplasien so regelhaft geschieht, daß sich gegenüber entzündlichen Prozessen signifikante Unterschiede ergeben.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Plasma von Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (Morbus Hodgkin, chronische lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie, Plasmozytom, Morbus Waldenström und Osteomyelosklerose) wurde die Aktivität des LCAT-Systems untersucht. Da bei der enzymatischen Reaktion während der Inkubation bei 37° C Lecithin abgebaut und Lysolecithin freigesetzt wird und das freigesetzte Lysolecithin eine beschleunigte Blutkörperchensenkung hemmt, wurden sowohl der Lecithinabbau und die Lysolecithinzunahme als auch die Hemmung einer beschleunigten Blutkörperchensenkung als Ausdruck der Aktivität des LCAT-Systems angesehen.

Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

1. Zwischen der Hemmung einer beschleunigten Blutkörperchensenkung einerseits und dem Lecithinabbau, der Lysolecithinzunahme und der Lysolecithinkonzentration andererseits besteht eine signifikante positive Korrelation, die die Annahme rechtfertigt, daß der Lecithinabbau, die Lysolecithinfreisetzung und die Hemmung einer beschleunigten Blutkörperchensenkung zur Bestimmung der Aktivität des LCAT-Systems verwendet werden können.

2. Die Aktivität des LCAT-Systems ist bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen im Vergleich mit einem Normalkollektiv im allgemeinen unverändert. Sie kann jedoch in einzelnen Fällen herabgesetzt sein.
3. Wenn die Aktivität des LCAT-Systems bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen vermindert ist, liegt fast regelhaft ein in Zusammenhang mit der Erkrankung stehender Leberzellschaden vor.
4. Während die Aktivität des LCAT-Systems bei Patienten mit Leberzelluntergang (Medikamente, Infiltration, Transfusionshepatitis) fast regelmäßig vermindert ist, ist sie bei Patienten mit extra- oder intrahepatischer Cholestase im Vergleich mit einem Normalkollektiv offensichtlich unverändert.
5. Die Aktivität des LCAT-Systems ist abhängig von der Lecithinkonzentration im Plasma, die bei Patienten mit Leberzelluntergang herabgesetzt ist. Das lipoproteingebundene Lecithin stellt - wie das lipoproteingebundene freie Cholesterin - das Substrat bei der enzymatischen Reaktion dar.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Sperry, W.M.: J. Biol. Chem. 111, 467 (1935)
2. Glomset, J.A.: Biochim. Biophys. Acta 65, 128 (1962)
3. Glomset, J.A.: J. Lipid Res. 9, 155 (1968)
4. Glomset, J.A., Kaplan, D.M.: Biochim. Biophys. Acta 41, 98 (1965)
5. Adlkofer, F., Schiebel, W., Ancker, E., Ruhenstroth-Bauer, G.: Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 349, 417 (1968)
6. Adlkofer, F., Ketnath, H.-J., Uher, L., Ruhenstroth-Bauer, G.: Blut 19, 321 (1969)
7. Katterman, R., Wolfrum, D.I.: Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 8, 413 (1970)
8. Castro-Mendoza, H., Diaz, C.J.: Bull. Inst. med. Res. (Madr.) 2, 81 (1949)
9. Brot, N., Lossow, W.J., Chaikoff, I.L.: J. Lipid Res. 3, 413 (1962)
10. Turner, K.B., McCormack, G.H., Richards, A.: J. clin. Invest. 32, 801 (1953)
11. Jones, D.P., Sosa, F.R., Shartsis, J., Shak, P.T., Skromak, E., Beker, W.T.: J. clin. Invest. 50, 259 (1971)
12. Simon, J.B., Scheig, R.: New Eng. J. Med. 283, 841 (1970)
13. Pezold, F.A.: Lipide und Lipoproteide im Blutplasma (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961)

14. Norum, K.R.: Scand. J. clin. Lab. Invest. Suppl. 100, 19 (1967)
15. Norum, K.R., Gjone, E.: Scand. J. clin. Lab. Invest. Suppl. 231, 20 (1967)
16. Thannhauser, S.J., Schaber, H.: Klin. Wschr. 5, 252 (1926)
17. Epstein, E.Z.: Arch. intern. Med. 50, 203 (1932)
18. Epstein, E.Z., Greenspan, E.B.: Arch. intern. Med. 58, 680 (1936)
19. Man, E.B., Kartin, B.L., Durlacher, S.H., Peters, J.P.: J. clin. Invest. 24, 623 (1945)
20. Wolfrum, D.I.: Inaugural Dissertation (Göttingen 1970)
21. Horner, A.A., Morton, R.A.: Biochem. J. 79, 636 (1961)
22. Schiebel, W., Nass, G., Eulitz, M., Ruhenstroth-Bauer, G.: Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 338, 198 (1964)
23. Switzer, S., Eder, H.A.: J. Lipid Res. 6, 506 (1965)
24. Ruhenstroth-Bauer, G.: Acta Hämat. 18, 98 (1957)
25. Gordon, C.M., Wardley, J.R.: Biochem. J. 37, 393 (1943)
26. Ruhenstroth-Bauer, G., Brittinger, G., Kayser, F.H., Nass, G., Tautfest, M.: Klin. Wschr. 40, 1200 (1962)
27. Glomset, J.A., Parker, F., Tjaden, M., Williams, R.R.: Biochim. Biophys. Acta 58, 398 (1962) Amsterdam
28. Glomset, J.A., Wright, J.L.: Biochim. Biophys. Acta 89, 266 (1964)

29. Folch, J.G., Sloane, H., Stanley, J.: J. Biol. Chem. 226, 497 (1964)
30. Habermann, E., Bandtlow, G., Krusche, B.: Klin. Wschr. 39, 816 (1961)
31. Bartlett, G.R.: J. Biol. Chem. 234, 466 (1959)
32. Fiske, C.H., SubbaRow, Y.: Biol. Chem. 66, 375 (1925)
33. Reiner, H.L., Eung, C.H.: Clin. Chemistry 3, 114 (1961)
34. Glomset, J.A., Janssen, E., Kennedy, R., Dobbins, J.: J. Lipid Res. 7, 638 (1966)
35. Dawson, R.M.C.: Biochem. J. 64, 192 (1965)
36. Etienne, J., Polonovski, J.: Bull. Soc. Chim. Biol. 41, 865 (1959)
37. Lossow, W.J., Shah, S.N., Chaikoff, I.L.: Biochim. Biophys. Acta 116, 172 (1966)
38. Birkhofer, G.: Dissertation (München 1969)
39. Friedman, M., Byers, S.O.: J. Clin. Invest. 34, 1369 (1955)
40. Sugano, M., Hori, K., Wada, M.: Arch. Biochem. Biophys. 129, 588 (1969)
41. Sugano, M.: J. Biochem. 66, 335 (1969) Tokio
42. Westergren, A.: Ergebn. inn. Med. 26, 577 (1924)
43. Gross, R., Gerhard, W., Rassner, G.: Dtsch. med. Wschr. 91, 1869 (1966)
44. Gjone, E., Norum, K.R.: Acta Med. Scand. 183, 107 (1968)

45. Adlkofer, F.: Dissertation (München 1966)
46. Simon, J.B., Boyer, J.L.: Biochim. Biophys. Acta 218, 549 (1971)
47. Zahler, P.: Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 4, 191 (1967)
48. Mancini, G., Carbonara, A.O., Heremans, J.F.: Immunochemistry 2, 235 (1965)
49. Etienne, J., Polonovski, J.: Bull. Soc. Chim. Biol. 42, 857 (1960)
50. Gerlach, E., Deutsche, B.: Klin. Wschr. 44, 202 (1966)
51. Glomset, J.A.: Biochim. Biophys. Acta 389, 70 (1963) Amsterdam
52. Calandra, S., Martin, M., McIntyre, N.: Europ. J. clin. Invest. 1, 352 (1971)
53. Adam, W., Laur, S.: Ärztliche Forschung Jg. 22, Heft 9
54. Piper, W., Obladen, M., Zöllner, M.: Deutsche Med. Wschr. 94, 605 (1969)
55. Meyer-Burg, J., Henning, H.: Med. Klin. 46, 62 (1967)
56. Goodman, D.S., Deykin, D., Shiratori, T.: J. Biol. Chem. 239, 1335 (1964)
57. Swell, L., Law, M.D.: Arch. Biochem. Biophys. 113, 143 (1966)
58. Gjone, E., Blomhoff, J.P.: Scand. J. Gastroent. 6, 161 (1971)

59. Gjone, E., Norum, K.R.: Acta Med. Scand. 187,
153 (1970)
60. Gjone, E., Blomhoff, J.P.: Scand. J. Gastroent.
5, 305 (1970)
61. Eggstein, M.: Therapiewoche 17, 1028 (1967)
62. Beck, K.: Therapiewoche 17, 1021 (1967)
63. Lossow, W.J., Shah, S.N., Brot, N., Chaikoff, I.L.:
Biochim. Biophys. Acta 70, 593 (1963)
64. Bergenhem, B., Fahraeus, R.: Z. ges. exp. Med. 97,
535 (1936)
65. Schiebel, W., Ruhenstroth-Bauer, G.: Hoppe Seyler's
Z. Physiol. Chem. 348, 27 (1967)
66. Documenta Geigy (Wissenschaftliche Tabellen) 7. Auflage
67. Wengeler, H., Gerten, H., Seidel, D.: Europ. J. clin.
Invest. 2, 2372 (1970)
68. Wagner, A.: Circulation Res. 3, 165 (1955)
69. Seidel, D., Gerten, H., Geisen, H.P., Wengeler, H.,
Wieland, H.: Europ. J. clin. Invest. 2, 359 (1972)
70. Cooper, R.A., Gulbrandsen, C.: J. Lab. Clin. Med.
78, 323 (1971)

L E B E N S L A U F

Am 21. Januar 1942 wurde ich in Ardabil/Iran als Sohn des Kaufmanns Hossein-Ali Abrar und seiner Ehefrau Rahimeh, geb. Totuntschie, geboren.

Ich besuchte in Ardabil die Volksschule und legte 1960 am Hadaf Gymnasium in Teheran die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1961/62 studierte ich ein Semester Deutsch an der Albert-Ludwig Universität in Freiburg und begann im Sommersemester 1962 mit dem Studium der Medizin.

Im April 1965 bestand ich an der Universität Freiburg das Physikum. Im Sommersemester setzte ich mein Studium an der F.U. Berlin fort und bestand am 1. April 1969 das medizinische Staatsexamen.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich im Klinikum Steglitz der F.U. Berlin und im Rudolf-Virchow-Krankenhaus.

Am 21. 1. 1971 heiratete ich Fräulein cand. med. Birgit Eiselt.

Jetzt befinde ich mich im dritten Jahr meiner Facharztausbildung in Innerer Medizin und bin auf der I. Inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses tätig.

Von September 1969 bis Januar 1973 arbeitete ich in der Medizinischen Klinik und Poliklinik der F.U. Berlin im Klinikum Steglitz an meiner Doktorarbeit.

B. Ladewig · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistraße 106
Tel.: 312 88 85 · 313 81 98

